Aus der Klinischen Abteilung
des Diabetes - Forschungsinstituts
an der Universität Düsseldorf
Direktor: Prof. Dr. med. F. A. Gries

Erprobung eines Appetitzüglers und einer modifizierten Form des Fastens -

Zwei Beiträge zur gewichtsreduzierenden Therapie

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf
vorgelegt von

Horst-Dieter Mehmel

1982

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41535714_0051

Aus der Klinischen Abteilung
des Diabetes - Forschungsinstituts
an der Universität Düsseldorf
Direktor: Prof. Dr. med. F. A. Gries

Erprobung eines Appetitzüglers und einer modifizierten Form des Fastens -

Zwei Beiträge zur gewichtsreduzierenden Therapie

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Horst-Dieter Mehmel

1982

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

Der Dekan
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf
gez.:
Prof.Dr.med. G. Arnold

Referent
gez.:
Prof.Dr.med. F.A. Gries

Korreferent
gez.:
Prof.Dr.med.
H. Zimmermann

Meinen Eltern gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
1.	EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG	
1.1.	Fettsuchtproblematik	
1.1.1.	Definition "Fettsucht"	1
1.1.2.	Häufigkeit	3
1.1.3.	Übermäßige Kalorienzufuhr	4
1.1.4.	Bevölkerungsgruppen	6
1.1.5.	Risikofaktor Fettsucht	6
1.1.6.	Kindliche Fettsucht	9
1.2.	Möglichkeiten der Fettsucht-Behandlung	
1.2.1.	Reduktionsdiäten	1o
1.2.2.	Null-Diät - Modifizierte Null-Diäten	
1.2.2.1.	Stationäre Null-Diät	11
1.2.2.2.	Ambulante Null-Diät	15
1.2.2.3.	Langzeitergebnisse der Null-Diät	16
1.2.2.4.	Modifizierte Formen des Fastens	18
1.2.3.	Medikamente (Appetitzügler)	
1.2.3.1.	Indikation	22
1.2.3.2.	Wirkungsweise	22
1.2.3.3.	Amphetaminderivate	23
1.2.3.4.	Fenfluramin	25
1.2.3.5.	Mazindol	25
1.2.3.6.	Neue appetithemmende Substanzen	26
1.2.3.7.	Andere medikamentöse Wirkungsprinzipien	26
1.2.4.	Körperliche Aktivität	28
1.2.5.	Psychotherapie	29
1.2.6.	Chirurgische Behandlung	31
1.3.	Fragestellung	33

		Seite
2.	KLINISCHE ERPROBUNG DES APPETITZÜGLERS "RO 10-8885"	
2.1.	Testsubstanz	34
2.2.	Ablauf der klinischen Erprobung	
2.2.1.	Fragestellung	35
2.2.2.	Aufbau der Studie	35
2.2.3.	Auswahl der Patienten	36
2.2.4.	Durchgeführte Untersuchungen	38
2.2.5.	Vorzeitiges Ausscheiden von Probanden	39
2.3.	Ergebnisse	
2.3.1.	Körpergewicht und Hautfaltendicke	4o
2.3.2.	Hungergefühl	42
2.3.3.	Subjektive Nebenerscheinungen	42
2.3.4.	Kreislaufparameter	43
2.3.5.	Blutglukose	43
2.3.6.	Weitere Laborwerte	44
2.4.	Diskussion	45
3.	KLINISCHE ERPROBUNG DER MODIFIZIERTEN NULL-DIÄT "MODIFAST^{R}"	
3.1.	Testsubstanz	46
3.2.	Ablauf der klinischen Erprobung	
3.2.1.	Fragestellung	48
3.2.2.	Aufbau der Studie	48
3.2.3.	Auswahl der Patienten	49
3.2.4.	Durchgeführte Untersuchungen	5o

		Seite
3.3.	Ergebnisse	
3.3.1.	Behandlungsdauer und Körpergewicht	51
3.3.2.	Patientenakzeptanz und Hungergefühl	53
3.3.3.	Nebenerscheinungen	53
3.3.4.	Blutdruck	54
3.3.5.	Blutglukose	54
3.3.6.	Weitere Laborwerte	55
3.3.7.	Langzeitergebnisse	57
3.4.	Diskussion	58
4.	GESAMT-DISKUSSION	62
5.	ZUSAMMENFASSUNG	68
6.	TABELLEN	69
7.	ABBILDUNGEN	93
8.	LITERATUR	118
9.	VERZEICHNIS DER TABELLEN UND ABBILDUNGEN	135

1. EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG

1.1. FETTSUCHTPROBLEMATIK

1.1.1. Definition "Fettsucht"

Während in den sogenannten Entwicklungsländern die meisten Menschen vom Ernährungsproblem "Hunger" betroffen oder zumindest bedroht sind, ist es in den industrialisierten Gesellschaften im Laufe der vergangenen Jahrzehnte zu einer derartigen Zunahme des Ernährungsproblems "Fettsucht" gekommen, daß bereits von einer Volksseuche (HOLTMEIER,1975,S.32) gesprochen wurde. Trotz eines enormen wissenschaftlichen und publizistischen Einsatzes ist es bisher kaum gelungen, dieser Entwicklung entgegenzuwirken.

Um Aussagen zur Häufigkeit der Adipositas und zu ihrer individuellen Ausprägung machen zu können, muß zunächst auf die Definition des Begriffs "Fettsucht" eingegangen werden. Keines der möglichen Definitionskriterien hat bisher eine allgemeingültige Verbreitung gefunden. Hinsichtlich des wichtigen Gesichtspunktes einer gesundheitlichen Gefährdung des Organismus durch eine Fettsucht ist gesichert, daß mit zunehmender Ausprägung einer Adipositas die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten zusätzlicher Erkrankungen (s.S.6) zunimmt. Eine Grenze, oberhalb derer das Ausmaß eines alimentär bedingten Übergewichts zu einer statistisch signifikanten Verkürzung der Lebenserwartung führt, konnte jedoch bisher nicht verbindlich festgelegt werden (BERCHTOLD u. Mitarb.,198o). Erst neuere Zahlenangaben liefern Anhaltspunkte (s.u.), die einer einheitlichen Definition der Adipositas dienen können.

Weiterhin bestehen Unterschiede bei der Nomenklatur des Krankheitsbildes. Manche Autoren (BRUNS u. Mitarb.,1977; MERTZ u. WOBBE,1977; STROHMEYER,1979) grenzen in ihren Veröffentlichungen die Begriffe Übergewicht und Fettsucht

im rein quantitativen Sinne voneinander ab, dagegen betonen GRIES u. Mitarb. (1976,S.2) die Möglichkeit des durch Muskelmasse oder Wassereinlagerung bedingten Übergewichts im Gegensatz zur Gewichtsvermehrung durch Fettansatz.

In dieser Arbeit werden die Begriffe Adipositas, Übergewicht und Fettsucht im allgemeinen synonym verwendet und als alimentär bedingte Vermehrung des Fettgewebes verstanden.

Da die Bestimmung des Fettgewebeanteils am Gesamtkörpergewicht sehr aufwendig ist und die Messung der Hautfaltendicke, mit der vor allem auch muskuläre Formen der Übergewichtigkeit erkannt werden können (STROHMEYER,1979), sich noch nicht allgemein durchgesetzt hat, wird in der klinischen Routine zur Erfassung einer Fettsucht das Gewicht bestimmt und zur Körperlänge in Beziehung gebracht. Je nach dem mathematischen Vorgehen ergeben sich hieraus verschiedene Gewichtsindices als Maß des relativen Körpergewichts, deren Vor- und Nachteile hier nicht im einzelnen besprochen werden können (s. dazu KNUSSMANN u. Mitarb., 1972).

Bei den beiden im Rahmen dieser Arbeit dargestellten klinischen Studien wurde einmal das Normgewicht nach BROCA und einmal das Idealgewicht nach den Tabellen der Metropolitan Life Insurance Company (MLIC) zugrunde gelegt.

Nach der vom französischen Arzt BROCA entwickelten Regel soll ein Mensch so viele Kilogramm wiegen, wie viele Zentimeter seine Körperlänge einen Meter übersteigt (s.a. KNUSSMANN u. Mitarb.,1972). Die Unbrauchbarkeit dieser Regel für extreme Körpergrößen und die vereinfachende Gleichbehandlung beider Geschlechter versuchte man durch verschiedene Modifikationen der Formel auszugleichen, die wegen ihrer leichten Handhabung immer noch häufig angewandt werden.

Auf empirischen Daten der "Build and Blood Pressure Study" von 1959 beruht die Veröffentlichung wünschenswerter Körpergewichte durch die MLIC (1959), die von DIEM u. LENTNER (1968) auf metrische Maßeinheiten übertragen und als Idealgewichte bezeichnet wurden. Diese Gewichte sind,

aufgeschlüsselt nach Geschlecht, Körperlänge und drei Körperbautypen, definitionsgemäß mit der durchschnittlich längsten Lebenserwartung verbunden. Statistisch signifikante Zunahmen der Morbidität und Mortalität ergeben sich nach neueren Untersuchungen allerdings erst, wenn das Idealgewicht um mehr als 25-3o % überschritten wird (BRAY,1979; FÖRSTER,1979; BERCHTOLD u. Mitarb.,198o).

Diesen Ergebnissen entspricht der Vorschlag von GRIES u. Mitarb. (1976,S.11), eine mindestens 2o %ige Überschreitung des Idealgewichts als Fettsucht im Sinne eines krankhaften Zustands zu definieren. Die Indikation zur Behandlung ergibt sich zusätzlich aus dem Auftreten metabolischer, kardiovaskulärer oder auch statischer Komplikationen, die auch bei geringfügigerem Übergewicht eine Therapie erforderlich machen können. Beim älteren Patienten stehen diese Komplikationen bei der Indikationsstellung im Vordergrund (BERCHTOLD u. Mitarb.,198o).

1.1.2. Häufigkeit

Nach Angaben der Deutschen Gesellschaft für Ernährung (DGE) sind in der Bundesrepublik Deutschland etwa 35 % der über 14-jährigen Bevölkerung übergewichtig. Übergewicht wurde hierbei definiert als Überschreitung des BROCA-Gewichts um 5 % und mehr. Starkes Übergewicht, d.h. Überschreitung des BROCA-Gewichts um mindestens 15 %, lag bei 17 % der Untersuchten vor. Neben der von Kindheit an bestehenden Fettsucht spielt die kontinuierliche Gewichtszunahme im frühen Erwachsenenalter, insbesondere zwischen dem 3o. und 4o. Lebensjahr, eine wichtige Rolle bei der Manifestation einer Adipositas. Die Hauptgruppe der Übergewichtigen wird gegenwärtig von Personen zwischen dem 4o. und 6o. Lebensjahr gebildet (DGE,198o,S.1o2-1o5 u. S.149-15o).

Es gibt jedoch Hinweise dafür, daß mehr und mehr auch die jüngere Bevölkerung von der Volkskrankheit Fettsucht erfaßt wird. MERTZ u. WOBBE (1977) haben eine eigene Studie des Jahres 1975 einer anderen des Jahres 1972 gegenüber-

gestellt, in denen jeweils das Körpergewicht einer Gruppe von mehreren tausend Probanden ermittelt wurde. Die beiden Kollektive sind sozioökonomisch sowie nach Alter und Geschlecht ähnlich. Während sich in diesen Jahren die Häufigkeit von Übergewicht und Fettsucht bei den über 5o-jährigen Männern und Frauen kaum verändert hat, ist vor allem in der Altersgruppe der 21- bis 3o-jährigen eine deutliche Zunahme der Gewichtsproblematik festzustellen. Bei den Männern dieser Altersklasse stieg der Anteil der Fettsüchtigen (nach Definition der Autoren mehr als 2o % über Idealgewicht) von 1o,1 % im Jahre 1972 auf 33,6 % im Jahre 1975, bei den Frauen entsprechend von 12,1 % auf 38,5 %.

Übergewicht ist bereits unter Schulkindern weit verbreitet. DITSCHUNEIT (1976a) hat bei einer Untersuchung von ca. 7ooo Kindern im Alter von 4 bis 16 Jahren bei 23,9 % der Jungen und sogar 28,7 % der Mädchen ein Übergewicht von mehr als 1o % über dem Normalkollektiv gefunden.

1.1.3. Übermäßige Kalorienzufuhr

Fettsucht ist in der Regel die Folge einer zu hohen Energieaufnahme, die den Bedarf des Organismus überschreitet. Dies sei durch einige Zahlen verdeutlicht.

Der durchschnittliche Energiebedarf eines im mittleren Lebensalter stehenden, körperlich aktiven Mannes beträgt laut HEYDEN (1978) 26oo Kcal/Tag; die gleiche Zahl wird von der Deutschen Gesellschaft für Ernährung (DGE,1973,S.176) als Sollzufuhr genannt. Andere Autoren machen ähnliche Angaben, so BRUNS u. Mitarb. (1977), die für Männer mit einem Optimalgewicht von 7o kg bei mittelschwerer Arbeit je nach Alter 27oo-31oo Kcal/Tag, bei leichter Arbeit 24oo-28ee Kcal/Tag als Bedarf ermittelt haben. Mit 266o Kcal setzt ULMER (198o) den durchschnittlichen täglichen Energiebedarf der deutschen Bevölkerung an.

Demgegenüber liegt die tatsächliche Energiezufuhr viel höher: Laut "Ernährungsbericht 198o" (DGE,198o,S.68) nehmen männliche Einwohner der Bundesrepublik Deutschland in der

Altersgruppe der 19- bis 35-jährigen im Durchschnitt bereits über 3ooo Kcal/Tag zu sich, in der Altersgruppe der 36- bis 65-jährigen sind es sogar über 33oo Kcal/Tag.

Eine den Verbrauch des Organismus übersteigende Energieaufnahme ist auch für die Entstehung der seltenen endokrinen und iatrogenen (z.B. Insulin-Überdosierung) Formen der Fettsucht von Bedeutung, besondere Relevanz kommt der kalorischen Überernährung aber für die Ausbildung der häufigen (etwa 95 %) rein alimentär bedingten Adipositas zu (STROHMEYER,1979).

In den letzten Jahren haben sich hierbei neue pathophysiologische Aspekte ergeben. DITSCHUNEIT (1976a) veröffentlichte Ergebnisse, nach denen der Energieverbrauch eines Menschen nicht nur von Körpergewicht und Arbeitsleistung bestimmt wird, sondern auch durch die Höhe der Energiezufuhr selbst. Demnach reduziert der Organismus bei Drosselung der Nahrungsaufnahme seinen Verbrauch. Dies drückt sich beispielsweise beim kompletten Fasten in einem über längere Zeit immer geringer werdenden täglichen Gewichtsverlust aus. Umgekehrt soll bei Überschreitung des täglichen Bedarfs die Thermogenese zunehmen und die Energieabgabe gesteigert werden. Dieser als "Luxuskonsumption" bezeichnete Mechanismus soll bei Adipösen vermindert ausgeprägt sein oder fehlen, wobei es sich jedoch auch um einen sekundären Effekt handeln könnte.

GRIES u. Mitarb. (1978) haben ebenfalls auf diese Möglichkeit der eingeschränkten Thermogenese als begünstidenden Faktor für eine Fettsucht hingewiesen. Als Zeichen für das Vorliegen einer derartigen Einschränkung dient beispielsweise die klinische Beobachtung, daß Adipöse nach Gewichtsabnahme bei erneut überschüssiger Ernährung sehr viel rascher zunehmen als gesunde, bisher normgewichtige Personen.

Neben diesen Überlegungen aus dem internistischen Bereich gibt es soziologische und psychosomatische Ansätze zur Erklärung von Übergewicht (s.u.). Der zentrale Punkt bleibt aber immer die über den Bedarf des Organismus hinausgehende Nahrungszufuhr, weshalb nahezu jede Therapieform, wenn auch auf unterschiedlichen Wegen (internistisch,

psychosomatisch, chirurgisch), eine Verminderung der Energieaufnahme anstrebt.

1.1.4. Bevölkerungsgruppen

Während biochemische und psychosomatische Modelle das Problem "übermäßige Energiezufuhr" eher im Blick auf den einzelnen Menschen zu erklären versuchen, hat sich die Sozialmedizin mit der Häufigkeit des Übergewichts in verschiedenen Bevölkerungsgruppen beschäftigt und daraus soziologische Risikofaktoren abgeleitet.

Schon 1963 konnte PFLANZ die Hypothese, in unserer Kultur sei die Fettsucht beim Manne mit hohem, bei der Frau mehr mit niedrigem Sozialprestige verknüpft, mit seinen Befunden stützen, nach denen in den oberen Sozialschichten tatsächlich die Fettsucht bei Männern häufiger vorkommt als in den unteren Schichten. Bei den Frauen ist es umgekehrt. Auch viele andere Faktoren spielen eine Rolle, so ist beispielsweise ein höherer Anteil der Verheirateten fettsüchtig als der Ledigen, und auf dem Land lebende Frauen sind eher adipös als in der Stadt wohnende. Da sich aber aus diesen sozialmedizinischen Ergebnissen keine unmittelbare Therapiemöglichkeit ergeben kann, sei hierauf im Rahmen dieser Arbeit nicht ausführlicher eingegangen.

1.1.5. Risikofaktor Fettsucht

Bei Individuen, die an ausgeprägter Fettsucht leiden, besteht gegenüber Normalgewichtigen eine erhöhte Wahrscheinlichkeit, von bestimmten Krankheiten betroffen zu werden. Als gesicherte Lehrmeinung kann zur Zeit gelten, daß die Adipositas insbesondere folgende Krankheiten und Stoffwechselstörungen begünstigt (DGE,1973,S.177-179; GRIES u. Mitarb.,1976,S.123-153; HEYDEN,1978; FÖRSTER,1979; STROHMEYER,1979): Hypertonie, Diabetes mellitus vom Typ II, Hyperlipoproteinämie, Hyperurikämie, degenerative Prozesse des Skelettes und Stützgewebes, Hernien, Lungenfunktions-

störungen, Gallensteinleiden und Leberverfettung. Während der Schwangerschaft, im Wochenbett und bei chirurgischen Eingriffen besteht eine erhöhte Komplikationsrate.

Die mit einer kalorischen Überernährung häufig einhergehende qualitative Fehlernährung ist gekennzeichnet durch einen hohen Konsum von Fetten, Zucker und Kochsalz, sowie durch einen hohen Alkoholanteil (DGE,1980,S.153-155). Diese Fehlernährung kann das Auftreten einiger Erkrankungen, die mit der Adipositas positiv korreliert sind, zusätzlich fördern.

Zwar sind epidemiologische Zusammenhänge zwischen der Fettsucht und der durch sie begünstigten Krankheiten eindeutig zu belegen, die entsprechenden pathophysiologischen Vorgänge konnten aber in vielen Fällen bisher nur unvollständig geklärt werden. So lassen sich beispielsweise bei der häufigen Verbindung von Adipositas und Diabetes mellitus regelmäßig die Phänomene einer anfänglichen Hyperinsulinämie mit Hyperplasie der Langerhans-Inseln, einer progredienten peripheren Insulinresistenz und damit eines relativen Insulinmangels beobachten, jedoch ist die Frage nach der pathophysiologischen Priorität und Verknüpfung dieser einzelnen Erscheinungen noch nicht sicher zu beantworten (GRIES u. Mitarb.,1976,S.66-117; BERGER u. Mitarb.,1978).

Inwieweit das Körpergewicht mitbestimmend ist für die Entwicklung einer koronaren Herzkrankheit mit ihren Komplikationen Angina pectoris und Herzinfarkt, war in den letzten Jahren Gegenstand wissenschaftlicher Erörterungen. Angeregt wurde die Diskussion durch eine Arbeit von KEYS u. Mitarb. (1972), die an über 10.000 nordamerikanischen und europäischen Männern die Inzidenz einer koronaren Herzkrankheit im Laufe von 5 Jahren untersucht hatten. Danach treten Herztod und definitiver Herzinfarkt bei Übergewichtigen nicht in signifikant höherem Maße auf, wohl aber leichtere Formen der koronaren Herzkrankheit wie entsprechende EKG-Veränderungen oder Angina pectoris. Werden allerdings Gruppen miteinander verglichen, die sich bezüglich Alter, Blutdruck, Serum-Cholesterin und Rauchgewohnheiten ähnlich sind, so ergibt sich überhaupt kein unabhängiger Einfluß des Gewichts auf die Arteriosklerose der Koronargefäße.

Dagegen betonen GORDON u. KANNEL (1976) bei ihrer Auswertung der Framingham-Studie das direkt vom Körpergewicht abhängige Risiko, an einem Bluthochdruck, einer Glukoseintoleranz oder erhöhtem Serum-Cholesterin zu leiden. Diese Störungen wiederum erhöhen die Wahrscheinlichkeit einer kardiovaskulären Erkrankung erheblich. Somit ist ein mittelbarer Einfluß des Körpergewichts auf die Ausbildung einer koronaren Herzkrankheit gegeben.

Auch BERCHTOLD u. Mitarb. (1977) haben bei ihren Untersuchungen an 5oo Fettsüchtigen eine signifikante Korrelation gefunden zwischen dem Ausmaß des Übergewichts einerseits und der Häufigkeit einer Hypertonie und einer Glukosetoleranzstörung, beides wichtige kardiovaskuläre Risikofaktoren, andererseits. Die Korrelation zwischen Übergewicht und der Summe aller koronaren Risikofaktoren war größer als die Korrelation zwischen Alter und der Summe aller Risikofaktoren. Deshalb muß nach Meinung der Autoren der stark Fettsüchtige aus praktischer Sicht als koronar gefährdet angesehen werden, wobei der Grad des Übergewichts, oberhalb dessen eine solche Gefährdung vorliegt, noch nicht eindeutig festzulegen ist.

Während für den Betroffenen die Fettsucht oft ein kosmetisches und psychisches Problem darstellt, muß der Arzt auch wegen der obengenannten begünstigten Folgekrankheiten seinen Patienten zum Abnehmen bewegen. Die Therapie ist vor allem deshalb sinnvoll, weil sich nach Ergebnissen der Framingham-Studie und anderer Untersuchungen die Prognose ehemals Adipöser, denen eine Gewichtsreduktion gelungen ist, bessert (nach DGE,1973,S.176/179 und SIMONS, 1976).

Allerdings haben TOELLER u. Mitarb. (1979) bezüglich des Diabetes mellitus an Hand einer Verlaufsstudie über 1o Jahre gezeigt, daß eine Gewichtsreduktion die fortschreitende Verschlechterung einer gestörten Glukosetoleranz so lange nicht verhindern kann, wie ein Übergewicht bestehen bleibt. Bei 9 von 23 Patienten, die ihr Körpergewicht partiell reduzieren konnten, kam es dennoch innerhalb einer Dekade zur Erstmanifestation eines Diabetes mellitus. Auch BERGER u. Mitarb. (1978) messen bezüglich der Häufigkeit

einer Diabetes-Manifestation der Dauer einer Adipositas größere Bedeutung zu als dem Grad ihrer Ausprägung.

1.1.6. Kindliche Fettsucht

Da die Aussichten einer Behandlung um so schlechter werden, je länger die Adipositas bei einem Patienten besteht, muß der kindlichen Fettsucht besondere Aufmerksamkeit geschenkt werden. Wie LLOYD u. Mitarb. (1961) in einer 9-jährigen Längsschnittuntersuchung an 98 übergewichtigen Kindern festgestellt haben, behalten 75 % der Untersuchten ihr Leiden auch im Erwachsenenalter.

Die besondere Therapieresistenz der in der Kindheit erworbenen Fettsucht wird auf eine gleichzeitige Hypertrophie und Hyperplasie der Fettgewebszellen zurückgeführt, wobei noch bis vor wenigen Jahren die Ansicht galt, die Möglichkeit der Hyperplasie sei auf zwei kritische Entwicklungsperioden, nämlich etwa das erste Lebensjahr und die Pubertät, beschränkt. Im Erwachsenenalter sollte nur die leichter therapierbare Vergrößerung bereits bestehender Zellen denkbar sein (HOWARD,1976).

Mit der Isolation sogenannter Präadipozyten im Fettgewebe ist eine Einteilung der Adipositas in hypertrophische und hyperplastische Formen schwieriger geworden, da auch eine Differenzierung der Präadipozyten zu Adipozyten als Hyperplasie des Fettgewebes imponieren kann. Eine zahlenmäßige Vermehrung der Fettzellen findet man entgegen früherer Ansicht ebenfalls bei schwerster Adipositas mit spätem Beginn im Erwachsenenalter (BERCHTOLD u. Mitarb.,198o).

1.2. MÖGLICHKEITEN DER FETTSUCHT-BEHANDLUNG

1.2.1. Reduktionsdiäten

Die Einschränkung der Nahrungsaufnahme an Hand einer Diätanweisung stellt die Grundlage aller Fettsuchtbehandlungen dar. Wichtige andere Therapieformen (Appetitzügler, Psychotherapie) dienen letztlich ebenfalls dazu, dem Patienten das Einhalten einer solchen Diät zu ermöglichen.

Die tägliche Energiezufuhr soll dabei nach HOLTMEIER (1975,S.93-11o) auf höchstens 15oo Kcal, besser noch auf 1ooo-8oo Kcal beschränkt werden. In der Regel besteht die Nahrung aus einer Mischkost, wobei ein hoher Eiweißanteil erwünscht ist. Ausreichende Bewegung kann die Behandlung wesentlich unterstützen; so werden in günstigen Fällen bei einer 1ooo-Kcal-Diät täglich 2oo-3oo g abgenommen. Auf den eventuell notwendigen Ausgleich eines Vitaminmangels durch Substitution ist zu achten. HOLTMEIER hat eine Fülle von Kostvorschlägen für verschiedene Tageskaloriensummen erarbeitet.

Wegen der insgesamt eher schlechten Ergebnisse und der geringen Patientenadhärenz bei gemischter Diät (STUNKARD u. McLAREN-HUME,1959) hat es nicht an Versuchen gefehlt, durch andersartige Nährstoffzusammensetzung der Reduktionskost deren Erfolge zu verbessern. Übersichten verschiedener Diätformen finden sich bei DITSCHUNEIT (1976a) und LAUBE u. PFEIFFER (1978).

Auf einige heute propagierte Sonderformen der Reduktionsdiät sei kurz hingewiesen. RABAST u. Mitarb. (1978) haben mit einer relativ fettreichen Diät bei Kohlenhydratrestriktion bei 1o4 ambulanten Patienten einen mittleren täglichen Gewichtsverlust von 112 g erreicht. Dagegen befürworten MENDEN u. Mitarb. (1976) gerade einen hohen, 6o %igen Kohlenhydratanteil, in erster Linie in Form von Roggenbrot. RIEGLER (1976) schließlich erlegt seinen Patienten außer anfänglichen kurzen Fastenperioden überhaupt keine quantitativen Kalorienbeschränkungen auf, sondern

untersagt in seinem Kostplan das Essen bestimmter Speisen mit rasch resorbierbaren Kohlenhydraten oder einem hohen Leucingehalt, wie z.B. Milch- und Mehlprodukte oder Fisch.

LAUBE u. PFEIFFER (1978) bezweifeln jedoch die primäre Bedeutung bestimmter Nährstoffrelationen für das Ausmaß einer Gewichtsabnahme und führen die hohen Versagerquoten auf die Schwierigkeiten der Patienten zurück, die Diätverordnung überhaupt einzuhalten. Lediglich wegen ihres hohen Sättigungswertes und der Abneigung vieler Menschen gegen diese Ernährung käme der fett- und eiweißreichen Reduktionskost dann doch ein gewisser Vorteil zu. Bei weitergehender, dem Fasten nahekommender Einschränkung der Kalorienzufuhr auf etwa 600 Kcal/Tag empfiehlt FÖRSTER (1979) anstelle einer Fett-Eiweiß-Diät eine Kohlenhydrat-Eiweiß-Diät, um einer Hungerketose, Hyperurikämie und Hypercholesterinämie entgegenzuwirken (vgl.S.18).

Kalorienarme und kalorienverminderte Lebensmittel (zur Abgrenzung s. DGE,1973,S.179-181) können eine Gewichtsabnahme fördern, jedoch müssen viele Verbraucher erst darauf hingewiesen werden, daß solche Nahrungsmittel nicht von sich aus eine "schlankmachende Wirkung" haben, sondern nur bei gleichzeitiger Begrenzung der Kalorienzufuhr im Rahmen einer Diät diese unterstützen können (WENGER,1978).

1.2.2. Null-Diät - Modifizierte Null-Diäten

1.2.2.1. Stationäre Null-Diät

Die Null-Diät, auch als Wasser- oder Flüssigkeitsfasten bezeichnet, ermöglicht Fettsüchtigen eine besonders rasche Reduktion des Körpergewichts. Durch den völligen Verzicht auf Kalorienzufuhr werden täglich deutliche Gewichtsabnahmen erreicht, die bei Männern im Durchschnitt 450-490 g/Tag betragen, bei Frauen 350-450 g/Tag (DITSCHUNEIT u. Mitarb.,1970; DITSCHUNEIT,1976b). Die Ergebnisse liegen bei Frauen etwas niedriger wegen eines oftmals geringeren Ausgangsgewichts und des geringeren Kalorienbedarfs. SPIELBERG u. Mitarb. (1976) konnten bei

einer mittleren Behandlungsdauer von 18,7 Tagen sogar eine durchschnittliche Gewichtsreduktion von 53o g/Tag erreichen. Während der ersten Woche der Nahrungskarenz liegen die Gewichtsverluste wegen überschießender Diurese infolge Verminderung des Kochsalzdepots und eines noch erhöhten Eiweißkatabolismus oft wesentlich höher (DITSCHUNEIT u. Mitarb.,1979).

Obwohl BENEDICT (nach CAHILL,197o) bereits 1915 grundlegende Untersuchungen zur Wirksamkeit und Biochemie des Fastens unternahm, hat diese Methode erst während der vergangenen zwei Jahrzehnte eine Bedeutung für die Adipositastherapie erlangt. Erstmals veröffentlichte BLOOM (1959) Ergebnisse einer größeren Studie; seine neun Patienten hatten nach einer recht kurzen Behandlungsdauer von 4-9 Tagen durchschnittlich 1,2 kg pro Tag abgenommen.

In ihrer klassischen Form wird die Null-Diät als stationäre Behandlung unter internistischer Kontrolle über mehrere Wochen durchgeführt. Während des Fastens sollen die Patienten täglich 3 l kalorienfreie Flüssigkeit in Form von Mineralwasser oder ungesüßtem Kaffee oder Tee zu sich nehmen, außerdem wird ein Multivitaminpräparat gegeben. Eventuell müssen zusätzliche Medikamente zur Korrektur der im folgenden geschilderten Nebenerscheinungen verabreicht werden (DITSCHUNEIT,1976b).

Nebenerscheinungen unter einer Null-Diät sind auf Veränderungen des Stoffwechsels zurückzuführen, wie sie von CAHILL (197o) und DITSCHUNEIT u. Mitarb. (197o) zusammenfassend dargestellt wurden. Zur Energieversorgung des Organismus trägt während des Fastens in erster Linie die Oxidation von Fettsäuren bei, die durch die erwünschte Mobilisation körpereigener Fettdepots frei werden. Gleichzeitig steigt dabei die Konzentration von Ketonkörpern im Blut an, der Säure-Basen-Haushalt bleibt allerdings bei ausreichender Flüssigkeitszufuhr in der Regel voll kompensiert. Durch die vermehrte Ausscheidung der Ketonkörper in der Niere wird jedoch die tubuläre Harnsäuresekretion gehemmt, es kommt zur Hyperurikämie, die bei entsprechender Diathese Gichtanfälle auslösen kann. Entgegen den Empfehlungen von DITSCHUNEIT (1976b) warnen

ZÜRCHER u. Mitarb. (1977) vor der Anwendung von Urikosurika zur Behandlung der beim Fasten auftretenden Hyperurikämie, da es nach ihren Beobachtungen zur Harnsäure-Nephropathie mit akuter Niereninsuffizienz kommen kann. Diese Komplikation kann auch bei plötzlichem Abbruch der Null-Diät auftreten. Zur Therapie der Hyperurikämie empfiehlt die Autorengruppe die Gabe von Urikostatika und eine reichliche Diurese.

Zu den wichtigen metabolischen Veränderungen während des Fastens zählt die Umstellung des Gehirnstoffwechsels von der sonst im Vordergrund stehenden Glukoseoxidation auf eine bevorzugte Aufnahme und Verwertung von Ketonkörpern (CAHILL,197o). Dadurch kann die Glukoneogenese und der damit verbundene Katabolismus körpereigener Proteine minimalisiert werden. Von den durchschnittlich 4oo g Gewichtsverlust pro Tag entfallen deshalb nur etwa 1oo g auf den Abbau fettfreier Körpermasse, die restlichen 3oo g ergeben sich aus der Einschmelzung von Fettgewebe (DITSCHUNEIT u. Mitarb.,197o). Der zentralnervöse Stoffwechsel stellt sich jedoch erst nach einer Fastenperiode von zwei bis drei Wochen auf die bevorzugte Ketonkörperoxidation um, wobei die auslösenden Mechanismen hierfür noch weitgehend unbekannt sind. Vorher beruht der Gewichtsverlust eher auf einem unerwünschten Abbau körpereigener Proteine, weshalb Fastenkuren nach Möglichkeit über einen Zeitraum von mindestens zwei Wochen durchgeführt werden sollten (GRIES u. Mitarb.,1976,S.177; 1978; VAN ITALLIE,1979).

Unter einer Null-Diät können weitere Nebenwirkungen beobachtet werden (DITSCHUNEIT u. Mitarb.,197o; DITSCHUNEIT, 1976a u. 1976b; VAN ITALLIE,1979). Ein Anstieg der SGOT und der SGPT wird auf regulativ erhöhte Transaminierungsprozesse in der Leber zurückgeführt. Weiterhin kommt es zu einem Abfall der Triglyzerid- und Cholesterin-Werte im Serum, dagegen zu einem Anstieg der freien Fettsäuren. Ein geringfügiger systolischer und diastolischer Blutdruckabfall, der bei ursprünglich normotonen Patienten zu hypotonen Kreislaufstörungen führen kann, läßt sich mit Dihydroergotaminmethansulfonat erfolgreich behandeln. Bei Neigung zu Hyperaldosteronismus mit Ödembildung und Hypo-

kaliämie kann Spironolacton gegeben werden.

Bezüglich des Verhaltens der Serumproteine fanden FATEH-MOGHADAM u. Mitarb. (1976) keine signifikanten Veränderungen des Gesamt-Eiweiß, jedoch bei der Elektrophorese eine leichte Abnahme der α_1, α_2 und β-Globuline zugunsten einer Zunahme der γ-Globuline und des Albumins. Beeindruckender war ein kontinuierlicher Abfall der Konzentration von α_2-Haptoglobin und Transferrin, beide Werte waren allerdings vor Beginn des Fastens bei den Übergewichtigen gegenüber der Norm erhöht.

Untersuchungen zum Verhalten der Schilddrüsenhormone unter Null-Diät haben SCRIBA u. HOFMANN (1976) zusammengestellt. Danach gibt es keine Anzeichen für einen Schilddrüsenhormonmangel, da trotz Abnahme des Trijodthyronin die Konzentration des Thyroxin und vor allem des TSH konstant bleibt. Eine Mangelsituation des Organismus hätte einen Anstieg des TSH zur Folge.

Neben diesen vergleichsweise harmlosen Begleiterscheinungen wurde seit der Einführung der Null-Diät auch immer wieder in Einzelfällen über schwerwiegende Komplikationen berichtet. Dabei steht kardiales Versagen im Vordergrund. SPENCER (1968) verlor zwei Patientinnen nach 3- bzw. 8-wöchiger Fastenkur durch das Auftreten von Kammerflimmern; bei beiden war jedoch das Herz bereits schwer vorgeschädigt, in einem Fall durch eine Hypertonie von 23o/12o mmHg, im anderen Fall durch einen Infarkt. GARNETT u. Mitarb. (1969) berichteten über einen Todesfall durch Kammerflimmern bei einer jungen, ursprünglich herzgesunden Patientin. Hier muß allerdings die extrem lange Fastendauer von 3o Wochen mitbetrachtet werden, die zu einer Zerstörung myokardialer Fibrillen geführt hatte. Ernsthafte kardiale Komplikationen haben auch SANDHOFER u. Mitarb. (1973) gesehen. Nach 18-wöchiger Nahrungskarenz zeigte eine Patientin plötzlich eine bedrohliche Hypotonie von systolisch 6o mmHg und schwere EKG-Veränderungen, die sich erst im Laufe von Wochen zurückbildeten. Schließlich wurde bei einer extrem übergewichtigen Patientin auch einmal eine letal verlaufende Laktazidose beobachtet (CUBBERLEY u. Mitarb.,1965).

Von diesen Fällen abgesehen wird die Null-Diät im allgemeinen gut vertragen, sofern eine tägliche Flüssigkeitszufuhr von 3 l eingehalten wird (DITSCHUNEIT,1976a u. 1976b). Eine uneingeschränkte Nierenfunktion ist besonders wichtig zum Ausgleich des Säure-Basen-Haushalts, der durch den Anfall von Ketonkörpern belastet ist (DITSCHUNEIT u. Mitarb.,197o).

Zur Verbesserung des subjektiven Befindens der Fastenden empfehlen manche Autoren eine gleichzeitige Bewegungstherapie (DITSCHUNEIT,1976a u. 1976b). Überraschenderweise erhöht sich der tägliche Gewichtsverlust dadurch nicht, jedoch wird ein körperlicher Leistungsabfall aufgehalten. Passagere Stoffwechselentgleisungen oder Behandlungsabbruch sind bei gleichzeitiger Bewegungstherapie nicht gehäuft beobachtet worden (SPIELBERG u. Mitarb.,1976).

1.2.2.2. Ambulante Null-Diät

Wegen der insgesamt guten Verträglichkeit der Null-Diät gibt es seit einigen Jahren Bestrebungen, diese Therapieform auch bei ambulant betreuten Übergewichtigen anzuwenden. RAKOW u. Mitarb. (1975) konnten bei vierwöchiger ambulanter Behandlung von über 1oo Patienten gute Ergebnisse erzielen, die von DITSCHUNEIT (1976b) mit einem erweiterten Patientenkollektiv bestätigt wurden. Dabei lag der durchschnittliche tägliche Gewichtsverlust mit 467 g bei den Männern und 41o g bei den Frauen im Bereich der üblicherweise beobachteten Werte (s.o.). Die auftretenden Nebenwirkungen konnten medikamentös gebessert werden.

Im Gegensatz zur Ansicht von GRIES u. Mitarb. (1976, S.179), FÖRSTER (1979) und VAN ITALLIE (1979), die aufgrund der geschilderten Komplikationen eine stationäre Überwachung fordern, halten RAKOW u. Mitarb. die ambulante Null-Diät für eine gefahrlose, effiziente Methode, die auch von jedem Arzt in der freien Praxis durchgeführt werden kann.

1.2.2.3. Langzeitergebnisse der Null-Diät

Neben einer raschen Reduktion des Körpergewichts bietet die Null-Diät als Behandlungsform der Adipositas weitere Vorteile, die bereits BLOOM (1959) formuliert hat: Die Patienten erkennen, daß der Grund für ihre Gewichtszunahme tatsächlich in ihrem Ernährungsverhalten zu suchen ist, daß sie selbst in der Lage sind, ihr Gewicht zu verringern und dabei sogar ihr anfängliches Hungergefühl verlieren. Als Nachteil hat man dem Fasten - außer den möglichen Stoffwechselentgleisungen - entgegengehalten, richtiges Eßverhalten werde nicht eingeübt (BERGER u. Mitarb.,1976; SCHLIERF,1978a), weshalb es nach Therapieende bald wieder zur übermäßigen Nahrungsaufnahme mit erneutem Gewichtsanstieg kommen kann. Zur Klärung der langfristigen Wirksamkeit von Null-Diäten sind zahlreiche Studien erstellt worden, die zu recht unterschiedlichen Ergebnissen geführt haben, was teilweise durch uneinheitliche Kriterien für Erfolg und Mißerfolg zu begründen ist.

SPIELBERG u. Mitarb. (1976) erhielten bei einer schriftlichen Befragung von 92 Patienten, die im Mittel 13 Monate nach Beendigung der Therapie erfolgte, in 79 Fällen Antwort. Von diesen haben nach ihren eigenen Angaben 44 % ihr Entlassungsgewicht bei einer Toleranz von $\pm$1,5 kg entweder gehalten oder verbessert. WILLMS u. Mitarb. (1976) haben ihre Daten ebenfalls an Hand von Fragebögen, die an ehemalige Teilnehmer einer Null-Diät versandt wurden, erstellt. Hier haben von den 416 Angeschriebenen nur 198 geantwortet; 12 Monate nach ihrer Behandlung konnten demnach 7o % der Teilnehmer ihr Gewicht halten oder weiter verbessern. Bei dieser hohen Erfolgsquote muß jedoch berücksichtigt werden, daß zum einen über die Hälfte der Betroffenen keine Auskunft gegeben hat und daß zum anderen WECHSLER u. Mitarb. (1976) eine Differenz von durchschnittlich 4,7 kg zwischen den Angaben ihrer Patienten und dem objektiv gemessenen Gewicht gefunden haben, weshalb alle per Schriftwechsel durchgeführten Erhebungen bezüglich der absoluten Zahlenwerte kritisch zu beurteilen sind. WECHSLER u. Mitarb. haben 163 ambulante

Null-Diät-Patienten durchschnittlich 15 Monate nach Therapieende untersucht, wobei alle, die nicht mehr als ein Fünftel ihres während des Fastens verlorenen Gewichts wieder zugenommen hatten, als erfolgreich galten. Diese Bedingung erfüllten 3o % der Nachuntersuchten. Bei schriftlich befragten, ehemals stationär behandelten Patienten fanden die Autoren hingegen eine Erfolgsquote von gut 5o %. Über herausragende Ergebnisse nach ambulanter Null-Diät berichteten RAKOW u. Mitarb. (1975). Sechs Monate nach Behandlung waren bei einer Kontrolluntersuchung 51 von 1o8 Teilnehmern in der Lage gewesen, ihr Gewicht zu halten oder zu verbessern. Zu einem eher pessimistischen Urteil kamen dagegen BERGER u. Mitarb. (1976); im Mittel 21 Monate nach Beendigung der stationären Therapie hatten ihre Patienten um durchschnittlich 5,2 kg zugenommen, viele überschritten sogar ihr zu Beginn der Fastenkur gemessenes Ausgangsgewicht.

Laut SCHLIERF (1978a) stellt sich ein langfristiger Erfolg insgesamt bei etwa 3o % der mit Null-Diät behandelten Patienten ein, diese Zahl ergibt sich annähernd auch bei zusammenfassender Betrachtung der obigen Einzelstudien unter kritischer Wertung der durch Schriftwechsel ermittelten Daten.

Ob eine Fastenperiode zu einer dauerhaften Verringerung des Körpergewichts führt, hängt nicht von Alter, Geschlecht, Bildung oder psychologischen Testdaten der Behandelten ab; allerdings haben Patienten mit einem relativ hohen Ausgangsgewicht statistisch gesehen bessere Chancen auf einen langfristigen Erfolg (WECHSLER u. Mitarb.,1976; BÖCK u. Mitarb., 1978). Tägliches Wiegen, Beachtung der Kalorienzufuhr, Verteilung des Essens auf häufige, kleine Mahlzeiten sowie Berufstätigkeit stellen Faktoren dar, die eine weitere Gewichtsabnahme nach Beendigung der Null-Diät fördern können (SPIELBERG u. Mitarb.,1976).

1.2.2.4. Modifizierte Formen des Fastens

Wie bereits oben beschrieben, beruht beim absoluten Fasten etwa ein Viertel des täglichen Gewichtsverlustes auf dem Abbau fettfreier Körpermasse, d.h. auf einem unerwünschten Proteinkatabolismus. In den letzten Jahren sind daraufhin Diäten entwickelt worden, die bei minimaler Energiezufuhr bevorzugt in Form von Proteinen eine ausgeglichene Eiweißbilanz sichern und die Nebenwirkungen des strengen Fastens verringern sollen. Diese Diäten sind als "eiweißsparende Diäten" oder "modifizierte Null-Diäten" bezeichnet worden.

Nach MARLISS (1978) kann mit einer modifizierten Null-Diät, die eine tägliche Nährstoffzufuhr von 1 g Eiweiß/kg Körpergewicht gewährt, nach anfänglichen Proteinverlusten ab dem 14. Behandlungstag eine ausgeglichene Eiweißbilanz erreicht werden. Das Spektrum der möglichen Nebenwirkungen einer eiweißsparenden Diät gleicht erwartungsgemäß den Nebenerscheinungen beim Wasserfasten: Müdigkeit und Schwächegefühl, Synkopen, Ketoazidose, Hyperurikämie, Anstiege des Serum-Bilirubin und der SGOT können beobachtet werden. Eine Kaliumverarmung des Organismus kann Arrhythmien auslösen. Kälteintoleranz, trockene Haut, Haarausfall und Muskelkrämpfe unter einer modifizierten Null-Diät sind nach MARLISS auf eine hypothyreote Stoffwechsellage zurückzuführen. Insgesamt treten Nebenerscheinungen bei einer eiweißsparenden Diät in leichterer Form auf als bei totalem Fasten. Die Zugabe eines gewissen Kohlenhydratanteils zur Diät kann nach Ansicht von MARLISS die unerwünschten Wirkungen, besonders die Ketoazidose und ihre Folgen, weiter abschwächen.

Mit einer eiweißsparenden Diät konnten VERTES u. Mitarb. (1977) bei einem Kollektiv von 519 ambulanten Patienten gute Erfolge erzielen. Während der Behandlung wurden mit 45 g Protein und 3o g Kohlenhydraten täglich etwa 3oo Kcal zugeführt. Nach einer durchschnittlichen Behandlungsdauer von 29,8 Wochen betrug der mittlere Gewichtsverlust 1,5 kg pro Woche. Die berichteten Nebenwirkungen waren leichter Art;

im Vordergrund standen orthostatische Regulationsstörungen, Kälteintoleranz und übler Mundgeruch. Der Langzeiterfolg bei Anwendung eiweißsparender Diäten soll wie beim reinen Wasserfasten (s.S.17) etwa 3o % betragen (MARLISS,1978).

Zur Durchführung einer modifizierten, eiweißsparenden Form des Fastens sind mittlerweile verschiedene standardisierte Präparate wie beispielsweise "BIONORM^{R}" und "MODIFAST^{R}" im Handel.

Erfolge mit dem Eiweißgranulat BIONORM^{R} sind von ZÖLLER u. Mitarb. (1979) berichtet worden. 1oo g der Substanz enthalten 6o g Protein, 3o g Kohlenhydrate und 1 g Fett mit insgesamt 37o Kcal, zudem Vitamine und Mineralstoffe. In einer täglichen Dosierung von 1 g Protein/kg Körpergewicht wurde BIONORM^{R} 21 übergewichtigen und 22 normalgewichtigen Männern und Frauen verabreicht. Zusätzlich sollten jeden Tag 2 l kalorienfreie Flüssigkeit getrunken werden. Nach sechstägiger Versuchsdauer erfolgte die Auswertung: Die mittleren täglichen Gewichtsabnahmen lagen deshalb mit 88o g bei den Übergewichtigen und 77o g bei den Normalgewichtigen ausgesprochen hoch. An Nebenwirkungen wurden eine kompensierte metabolische Azidose, Ketonurie, Abfall der Natrium- und Kalium-Werte sowie leichte hämatologische und hepatogene Veränderungen innerhalb des Normbereichs beobachtet.

Das Präparat MODIFAST^{R}, auch als "Ulmer Trunk" bezeichnet, und die Möglichkeit seiner Anwendung in der ambulanten Adipositastherapie haben DITSCHUNEIT u. Mitarb. (1979) vorgestellt. Bei Anwendung dieses Präparats erhält der Patient pro Tag 33 g Protein, 25,5 g Kohlenhydrate und o,7 g Fett mit insgesamt 24o Kcal, außerdem Vitamine und Mineralstoffe. Nach vierwöchiger Behandlungsdauer verglichen die Autoren die unter MODIFAST^{R} erreichten Ergebnisse mit denen unter absolutem Flüssigkeitsfasten. Im Mittel hatten Männer bei der Einnahme des Ulmer Trunks 12,6 kg abgenommen, Frauen 1o,8 kg. Bei totalem Fasten lagen die Werte etwas höher: Männer 13,8 kg, Frauen 12,5 kg. Dieser Unterschied ist jedoch in erster Linie auf einen ausgeprägteren Gewichtsverlust während der ersten Behandlungswoche, verbunden mit einem hohen, unerwünschten Proteinkatabolismus unter

dem absoluten Fasten, zurückzuführen. Die durchschnittliche tägliche Gewichtsreduktion bei Einnahme des Ulmer Trunks betrug bei Männern 45o g, bei Frauen 39o g. Im Vergleich zum absoluten Fasten stellten DITSCHUNEIT u. Mitarb. erheblich geringere Nebenwirkungen fest. Die Stickstoffbilanz war ausgeglichen, es kam nicht zu einer Verminderung des Gesamt-Eiweiß im Serum. Der Harnsäure-Spiegel erreichte zwar pathologisch erhöhte Werte, der Anstieg war aber weniger stark ausgeprägt als bei völliger Nahrungskarenz. Triglyzeride und Cholesterin im Serum fielen deutlich ab. Ein unter klassischer Null-Diät möglicher Anstieg des Kreatinin wurde nicht beobachtet. Reaktiver Hyperaldosteronismus mit Neigung zur Ödembildung und hypotone Kreislaufregulationsstörungen können auch unter MODIFAST^{R} auftreten, sie wurden mit Spironolacton bzw. Dihydroergotaminmethansulfonat behandelt. Auf die Notwendigkeit, täglich 3 l kalorienfreie Flüssigkeit zu trinken, wird dringend hingewiesen, da es sonst zu Azidose sowie stark erhöhten Kreatinin-, Harnstoff- und Harnsäure-Werten mit erheblicher Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens kommt. Außerdem empfehlen DITSCHUNEIT u. Mitarb. intensives Bewegungstraining zur Aufrechterhaltung der körperlichen und geistigen Leistungsfähigkeit. Sind die beiden letztgenannten Bedingungen erfüllt, insbesondere die einer ausreichenden, regelmäßigen Flüssigkeitszufuhr, und sind chronische Organerkrankungen ausgeschlossen, so kann die modifizierte Form des Fastens nach Ansicht der Autoren über viele Wochen und Monate gefahrlos bis zum Erreichen des Normal- oder Idealgewichts durchgeführt werden.

Allerdings sind für die abgewandelten Formen der Null-Diät bereits ebenfalls schwere kardiale Komplikationen beschrieben worden, die besonders dann auftraten, wenn die Diät ohne ärztliche Überwachung angewandt wurde (VAN ITALLIE, 1979). Bei den dokumentierten Todesfällen standen ventrikuläre Arrhythmien und Zeichen einer Myokarditis als Ursachen im Vordergrund (MARLISS,1978). Bei einer Patientin, von der BROWN u. Mitarb. (1978) berichtet haben, traten unter der Behandlung zunächst synkopale Erscheinungen auf. Eine Hypotonie und EKG-Veränderungen im Sinne einer peripheren Nieder-

spannung und einer Verlängerung der QT-Zeit kamen hinzu, die Patientin verstarb schließlich unter einer refraktären ventrikulären Tachykardie. LANTIGUA u. Mitarb. (1980) beobachteten ventrikuläre Arrhythmien im Langzeit-EKG bei der Hälfte ihrer Patienten, die stationär mit einer flüssigen, eiweißsparenden Diät behandelt wurden. Es ließ sich dabei keine sichere Beziehung der Arrhythmien zum Serum-Spiegel der Elektrolyte oder zu renalen Elektrolytverlusten feststellen.

Trotz der geringeren Belastung körpereigener Proteine bei Anwendung einer modifizierten Null-Diät muß demnach mit plötzlich auftretenden Komplikationen gerechnet werden, weshalb eine im großen Stil durchgeführte ambulante Behandlung Übergewichtiger nicht risikolos erscheint. In jedem Fall einer Therapie mit eiweißsparenden Diäten müssen folgende Kontraindikationen beachtet werden (MARLISS,1978; DITSCHUNEIT u. Mitarb.,1979): Klinisch bedeutsame Erkrankungen der Leber und Nieren, des blutbildenden Systems, der Lungen sowie des kardialen und zerebralen Gefäßsystems, psychiatrische Erkrankungen, Schwangerschaft und Stillzeit. Eine Herzmuskelinsuffizienz sollte medikamentös adäquat versorgt sein.

Formen des Fastens, die den Organismus durch Eiweißzufuhr schonen, sind nicht als gänzliche Neuentwicklung zu werten. Bereits vor 50 Jahren haben STRANG u. Mitarb. (1930) eine Arbeit veröffentlicht über eine erfolgreiche Gewichtsreduktion bei 13 adipösen Patienten mit Hilfe einer proteinbetonten, stark kalorienbeschränkten Diät. Im Mittel wurden pro Tag 360 Kcal verabreicht, die sich aus 58 g Protein, 14 g Kohlenhydrat und 8 g Fett zusammensetzten. Die Diät war im Gegensatz zu den heute zur Verfügung stehenden Fertigpräparaten aus frischen Lebensmitteln (Fleisch, Fisch, Eiklar) zusammengestellt, auf eine ausreichende Vitamin- und Mineralsalzzufuhr wurde geachtet (Orangensaft, Milch, Hefe). Außerdem sollten pro Tag mindestens 2,5 l Wasser getrunken werden. Nach einer durchschnittlichen Behandlungsdauer von 59 Tagen konnten die Autoren eine mittlere Gewichtsabnahme von umgerechnet 270 g/Tag verzeichnen.

1.2.3. Medikamente (Appetitzügler)

1.2.3.1. Indikation

Häufig fällt es den Patienten schwer, eine vom Arzt vorgeschlagene, ihre bisherigen Eßgewohnheiten einschränkende Reduktionsdiät einzuhalten. LIEBERMEISTER (1976) warnt vor dem zu raschen Griff zum Appetitzügler und empfiehlt, nur bei Patienten, die ihre Zuverlässigkeit bei rein diätetischer Therapie gezeigt haben, Perioden vermehrten Hungergefühls medikamentös zu überbrücken. Dagegen weist SCHLIERF (1978b) auf die Möglichkeit hin, einem fettsüchtigen Patienten bei beginnender Behandlung durch initiale Gabe eines Anorektikums ein rasches Erfolgserlebnis zu vermitteln.

Allgemein wird anerkannt, daß appetithemmende Medikamente nur kurzfristig und bei gleichzeitig durchgeführten diätetischen und eventuell psychotherapeutischen Maßnahmen verabreicht werden sollen (GRIES u. Mitarb.,1976,S.194; LIEBERMEISTER,1976; SCHLIERF,1978b; SULLIVAN u. COMAI,1978; MUNRO,1979; GROBECKER u. Mitarb.,198o).

1.2.3.2. Wirkungsweise

Amphetamin und nahezu alle seine Derivate beeinflussen als zentralnervös wirksame Sympathomimetika den Katecholamin-, insbesondere aber den Noradrenalinhaushalt des Gehirns. Bei ihrer Gabe kommt es zu vermehrter Freisetzung von Noradrenalin aus den Axonen in den synaptischen Spalt und gleichzeitig zu verminderter Wiederaufnahme in die Axone, insgesamt erhöht sich dadurch die Konzentration am adrenergen, postsynaptischen Rezeptor (BRAY u. GREENWAY,1976; GROBECKER u. Mitarb.,198o). Der appetithemmende Effekt des Amphetamin könnte also durch Noradrenalin, teilweise in Kombination mit Dopamin, vermittelt werden (GARATTINI,1978).

Beim Fenfluramin ist dagegen wahrscheinlich die Beeinflussung des zentralnervösen Serotoninstoffwechsels ent-

scheidend für die appetithemmende Wirkung, eine vermehrte Noradrenalin- oder Dopaminfreisetzung wird bei dieser Substanz nicht beobachtet (GARATTINI,1978).

Mazindol ist trotz seiner vom Amphetamin unabhängigen chemischen Struktur diesem in der Wirkungsweise ähnlich, wobei nach GARATTINI (1978) besonders das Dopamin eine wichtige Rolle zu spielen scheint. Allerdings bewirkt Mazindol eher eine Blockierung der Wiederaufnahme von synaptisch freigesetztem Dopamin und Noradrenalin, kaum aber wie das Amphetamin eine verstärkte Ausschüttung (HEIKKILA u. Mitarb., 1977). Eine weitere Erklärungsmöglichkeit bieten HARRISON u. Mitarb. (1975): Danach liegt dem akuten Mazindol-Effekt eine Beeinträchtigung der intestinalen Glukoseresorption und damit eine Verbesserung der oralen Glukosetoleranz zugrunde.

1.2.3.3. Amphetaminderivate

Vor über 4o Jahren legten LESSES u. MYERSON (1938) die erste Studie vor, in der Amphetamin gezielt zur Fettsuchtbehandlung eingesetzt wurde. Bei den 17 ambulanten Patienten konnte bei gleichzeitiger Empfehlung einer 14oo-Kcal-Diät bis auf zwei Ausnahmen eine wöchentliche Gewichtsabnahme von mindestens 45o g erreicht werden. Es zeigten sich allerdings bereits die typischen Nebenwirkungen wie Nervosität und Schlaflosigkeit.

Während der 4oiger und 5oiger Jahre wurden zahlreiche Mitteilungen zur appetithemmenden Wirkung von Amphetamin und Metamphetamin publiziert. Ab Mitte der 5oiger Jahre fand auch das Ephedrin-Derivat Phenmetrazin Verwendung in der Therapie der Fettsucht. Eine Zusammenstellung dieser Studien findet sich bei FEINSTEIN (196o). Schlaflosigkeit, Schwindel, Nervosität und Blutdrucksteigerung waren häufig zu beobachtende Nebenwirkungen (BRAY u. GREENWAY,1976), außerdem wurden bei diesen zentral wirksamen Sympathominetika wegen ihrer euphorisierenden Wirkung Fälle von Sucht mit psychischer Abhängigkeit und Toleranzentwicklung beschrieben (OPITZ,1971; COPER,198o). Die genannten Substanzen wurden

deshalb in der Bundesrepublik Deutschland dem "Gesetz über den Verkehr mit Betäubungsmitteln" unterstellt. OPITZ (1971), BRAY (1979) und MUNRO (1979) raten von ihrer Anwendung zur Adipositasbehandlung ab.

Bis zu Beginn der 7oiger Jahre leiteten sich alle gängigen appetithemmenden Pharmaka chemisch vom Amphetamin oder dem verwandten Ephedrin ab. Letzteres ist in erster Linie peripher wirksam (GROBECKER u. Mitarb.,198o) und hat wenig Eingang in die Adipositastherapie gefunden.

Bei der Entwicklung der zahlreichen heute noch verwendeten Amphetamin-Derivate ist insbesondere versucht worden, den zentral erregenden und suchtfördernden Effekt zu mildern. Zu den bekannten Substanzen gehören Phentermin, Chlorphentermin, Chlortermin, Diäthylpropion (= Amfepramon) und Phenylpropanolamin (= D-Norpseudoephedrin = Cathin). Trotzdem noch auftretende Begleiterscheinungen wie Schlaflosigkeit, Mundtrockenheit und Übelkeit (BRAY u. GREENWAY, 1976) sind teilweise auf den sympathomimetischen Effekt dieser Stoffe zurückzuführen. Die Hauptwirkung dieser Substanzen, die Appetitdämpfung, verringert sich nach 2-3 Monaten (COURT,1972). Die Gefahr der Entwicklung einer Abhängigkeit ist eingeschränkt (BRAY u. GREENWAY,1976), OPITZ (1971) sieht jedoch das nicht rezeptpflichtige Phenylpropanolamin als echten Suchtbildner an. Kürzlich wurde über den Fall einer letal verlaufenen Panmyelophthise nach langjährigem Gebrauch von Phentermin und Phenylpropanolamin berichtet (LISCH u. Mitarb.,1977).

Eine besondere Rolle spielte das Aminorex, das Ende 1968 nach drei Jahren wieder aus dem Handel genommen wurde. Während dieser Zeit und später waren Patienten, die das Präparat genommen hatten, gehäuft an primär vaskulärer pulmonaler Hypertonie mit entsprechend schlechter Prognose erkrankt (GURTNER,1972).

Erst mit der Entwicklung des Fenfluramin und des Mazindol ergaben sich teilweise neue Aspekte der medikamentösen Adipositastherapie.

1.2.3.4. Fenfluramin

Zwar ist auch Fenfluramin chemisch ein Abkömmling des Amphetamin, in Wirkungsweise und Klinik unterscheidet es sich aber von den übrigen Derivaten. PINDER u. Mitarb. (1975) haben in einer zusammenfassenden Darstellung dieser Substanz darauf hingewiesen, daß es unter Fenfluramin nicht zu einer Euphorisierung kommt. Damit besteht kaum die Gefahr einer Suchtbildung (OPITZ,1971). Depressionen gehören neben Diarrhoe, Schläfrigkeit und allgemeiner Lethargie zu den wichtigen Nebenwirkungen (COURT,1972; PINDER u. Mitarb., 1975; BRAY u. GREENWAY,1976). Eine weitere Begleiterscheinung soll der positive Einfluß auf die periphere Glukoseverwertung und damit eine Senkung des Blutglukose-Spiegels sein. Einen Überblick über neuere Ergebnisse, wodurch die Eignung des Fenfluramin bei oral einstellbaren Diabetikern wegen der Verbesserung der peripheren Glukoseutilisation unterstrichen wird, hat BRUMBY (1979) erstellt.

1.2.3.5. Mazindol

Mit Mazindol liegt ein Anorektikum vor, das sich chemisch nicht vom Amphetamin ableitet. Es handelt sich um ein Imidazoisoindolderivat (WALLACE,1976). In klinischen Doppelblindstudien wurden bei Verabreichung von 2-6 mg/Tag meist Gewichtsreduktionen von etwa o,4 kg/Woche erreicht (DeFELICE u. Mitarb.,1969 u. 1973; WALLACE,1976; DAHMS u. Mitarb.,1978); HUSMANN (1976) berichtete nach einer offenen Studie an 4o Patienten sogar über eine durchschnittliche wöchentliche Abnahme von 1,9 kg. Wie beim Amphetamin gehört auch beim Mazindol eine Stimulation des ZNS zu den Nebenwirkungen, jedoch soll sich dabei kein angenehmes Hochgefühl entwickeln und die Gefahr des Mißbrauchs gering sein (DeFELICE u. Mitarb.,1969). Neben Nervosität, Schwindel, Schlaflosigkeit und Übelkeit sind Mundtrockenheit und Obstipation mögliche Begleiterscheinungen (DeFELICE u. Mitarb.,1969 u. 1973; BRAY u. GREENWAY,1976; WALLACE,1976).

Eine Zusammenstellung neuerer klinischer Prüfungen findet sich bei SULLIVAN u. COMAI (1978), die auf die Anwendbarkeit der Substanz bei Diabetikern und Hypertonikern hinweisen.

1.2.3.6. Neue appetithemmende Substanzen

Seit einigen Jahren wird eine Vielzahl neuer appetithemmender Substanzen erprobt, die sich teilweise chemisch vom Amphetamin ableiten (z.B. Flutiorex, Flucetorex, Fenfluraminglyzinat), teilweise aber auch wie Mazindol keine Verwandtschaft zum Amphetamin haben (z.B. DITA, Quipazin, (-)-Hydroxyzitrat). Eine Zusammenstellung findet sich bei SULLIVAN u. COMAI (1978). Zur Gruppe der neuen Nicht-Amphetamin-Derivate gehört auch die Substanz RO 10-8885, über deren klinische Erprobung in dieser Arbeit berichtet wird.

Während die Wirkung der bisher im Handel befindlichen Appetitzügler in erster Linie durch eine Beeinflussung zentralnervöser Transmitter gekennzeichnet ist, dringen die neu gefundenen Anorektika (+)-trans-Epoxyaconitsäure und (-)-Hydroxyzitrat wahrscheinlich gar nicht ins Gehirn ein, sondern wirken in der Peripherie. Durch (-)-Hydroxyzitrat wird die Lipogenese in der Leber verringert, während Glykogenese und Glykogengehalt des Organs zunehmen. Über postulierte hepatische Glukoserezeptoren sollen diese Informationen an das ZNS weitergeleitet werden und das Eßverhalten dämpfen. Die sonst bei Appetitzüglern üblichen zentral bedingten Nebenwirkungen würden hierbei entfallen (SULLIVAN u. TRISCARI,1978).

1.2.3.7. Andere medikamentöse Wirkungsprinzipien

Weiterhin gibt es Versuche, eine medikamentös bedingte Gewichtsreduktion nicht durch Verminderung der Nahrungszufuhr anzustreben, sondern durch Beeinträchtigung der Resorption und des Stoffwechsels. Eine Verringerung der

Stärke-Verdauung durch Inhibitoren der α-Amylase des Pankreas (SULLIVAN u. TRISCARI,1978; BRAY,1979) oder die noch ausstehende Entwicklung von Blockern der Glukose-rezeptoren in der Darmmukosa (BRAY,1979) weisen in diese Richtung.

Mit Hilfe von Schilddrüsenhormonen können die Stoff-wechselfunktionen des Organismus beschleunigt und die Thermogenese verstärkt werden. Da der Fettsüchtige in der Regel über einen ausgeglichenen Schilddrüsenhormonhaushalt verfügt und da geringe Hormongaben durch Verminderung der endogenen Produktion weitgehend ausgeglichen werden, muß bei den zum Erreichen einer beschleunigten Gewichtsabnahme notwendigen Dosen eine Thyreotoxicosis factitia mit allen Risiken in Kauf genommen werden (SCRIBA u. HOFMANN,1976). Zudem beruhen mehr als zwei Drittel des zusätzlichen Gewichtsverlustes auf dem Abbau fettfreier Körpermasse (BRAY u. GREENWAY,1976). Von einer Anwendung der Schild-drüsenhormone beim euthyreoten Übergewichtigen wird daher allgemein abgeraten (GRIES u. Mitarb.,1976,S.194; LIEBERMEISTER,1976; SCRIBA u. HOFMANN,1976; SULLIVAN u. COMAI,1978).

Ebenso werden heute Laxantien und Diuretika zur Therapie der Adipositas abgelehnt, da hierbei keine Ein-schmelzung der Fettdepots stattfindet (LIEBERMEISTER,1976). Abgelehnt werden außerdem die Substanzen Neomycin, Dinitro-phenol, Acetylsalicylsäure und Indometacin wegen ihrer Begleiterscheinungen, und sowohl das Anionen-Austauscherharz Cholestyramin als auch L-Dopa sowie die Hormone Cholezysto-kinin und Choriongonadotropin wegen ihrer Unwirksamkeit beim Menschen (BRAY u. GREENWAY,1976; SULLIVAN u. COMAI, 1978; BRAY,1979).

Eine Dämpfung des Hungergefühls durch die Verabreichung von Quellstoffen wie beispielsweise Methylzellulose wird von den Patienten meist schon aus geschmacklichen Gründen abgelehnt (GRIES u. Mitarb.,1976,S.195). Zudem ist die Effektivität dieser Methode fraglich (BRAY,1979).

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß bisher keine nachweislich wirksamen und gleichzeitig unschädlichen

Pharmaka zur Fettsuchtbehandlung zur Verfügung stehen (BRAY,1979; BERCHTOLD u. Mitarb.,198o). Darum wird weiterhin an der Entwicklung und Erprobung neuer appetithemmender Substanzen gearbeitet. RO 10-8885 stellt eine solche Neuentwicklung dar.

1.2.4. Körperliche Aktivität

Nach FÖRSTER (1979) hat die körperliche Aktivität des Patienten keine wesentliche Bedeutung für die Adipositastherapie. Selbst bei verhältnismäßig intensiver sportlicher Betätigung kann nach einer Aufstellung des Autors nur eine geringe zusätzliche Energieabgabe erreicht werden, zudem wird der Einfluß des Trainings auf die Kalorienbilanz durch nachfolgend gesteigertes Eßbedürfnis häufig ausgeglichen oder gar überschritten. Aus den gleichen Gründen sah auch FEINSTEIN (196o) in der körperlichen Aktivierung keine wirksame Behandlungsform der Fettsucht.

Dagegen kann nach HARTMANN (1978) eine Erhöhung des Arbeitsumsatzes neben einer Reduktion der Nahrungsaufnahme durchaus zu einer negativen Kalorienbilanz des Adipösen beitragen, weshalb eine Behebung der fettsuchtbedingten Bewegungsarmut bei der Therapie stärker berücksichtigt werden sollte. Außerdem soll ein gewisses Maß an körperlicher Aktivität eine dem Bedarf entsprechende Regulation der Nahrungsaufnahme fördern. Dramatische Behandlungserfolge sind nach HARTMANN nicht möglich, dafür aber eine langfristige Beeinflussung der Energiebilanz und des Gewichts, falls die Patienten den zeitlichen Aufwand für regelmäßige zusätzliche Bewegung akzeptieren. Ebenso betont SCHLIERF (1978a) die langfristig positiven Auswirkungen einer eventuell nur geringfügig gesteigerten Energieabgabe, auch als Prophylaxe der allmählichen Gewichtszunahme im Laufe des Erwachsenenlebens.

1.2.5. Psychotherapie

Im Laufe der vergangenen 2o Jahre ist der Möglichkeit einer psychotherapeutischen Fettsuchtbehandlung vermehrte Aufmerksamkeit geschenkt worden. Dies ging aus von der Erkenntnis, daß die Tendenz zur übermäßigen Nahrungsaufnahme, die ja ohnehin nur eine pathogenetische und keine ätiologische Erklärung für Übergewicht liefern kann (PUDEL,1976), stark von der Persönlichkeitsstruktur des einzelnen und seiner Beeinflußbarkeit durch die Umgebung abhängt.

Die Zuordnung der Fettsucht zu den psychosomatischen Krankheiten ist mittlerweile weit verbreitet. Essen wird gedeutet als Form der oralen Verwöhnung und bietet damit eine Möglichkeit der Ersatzbefriedigung, auf die in unserer Gesellschaft jederzeit und in beliebigem Umfang bei Enttäuschungen und Verlusterlebnissen zurückgegriffen werden kann. Diese Reaktionsform wird leider häufig schon bei Kindern durch das Trösten, Beruhigen oder Belohnen mit Süßigkeiten eingeübt. Auch allgemeine Verstimmungen, Langeweile, Angst vor dem Alleinsein und andererseits Situationen der Gefahr und Leistung können Anlaß zur triebhaften Nahrungsaufnahme sein (BRUCH,1964; BRÄUTIGAM u. CHRISTIAN, 1981).

Ähnliche Stimmungslagen hat auch PUDEL (1976) als auslösende Momente für die sogenannte "hyperphage Reaktion" gefunden. Er unterscheidet den physiologisch bedingten Hunger vom psychologisch bedingten Appetit, wobei letzterer bei Fettsüchtigen stark von Außenreizen wie der Uhrzeit und der Menge und Verpackung von Nahrungsmitteln abhängig ist. Dagegen spielen die physiologischen Körpersignale, die beim Gesunden das Eßverhalten bestimmen, beim Adipösen eine geringere Rolle.

Bei dem Bemühen, die Fettsucht von ihren psychischen Grundlagen her anzugehen, hat sich eine aufdeckend-analytische Behandlung meist als undurchführbar oder unbefriedigend herausgestellt (BRUCH,1964; FREYBERGER,1978). Zur Zeit versuchen Selbsthilfe- und verhaltenstherapeutische Gruppen, die Ergebnisse der Adipositastherapie zu verbessern.

Selbsthilfegruppen zur Fettsuchtbehandlung sind zuerst in den USA entstanden. STUNKARD (1972) hat die Arbeitsweise der TOPS (= Take Off Pounds Sensibly) Selbsthilfeorganisation beschrieben, deren Einzelgruppen ebensogute Behandlungsergebnisse aufweisen wie Ärzte, die sich auf die Therapie der Fettsucht spezialisiert haben. Der nach einer mittleren Teilnahmedauer von 16,5 Monaten erreichte durchschnittliche Gewichtsverlust von knapp 7 kg konnte bei einer zwei Jahre später durchgeführten Nachuntersuchung beibehalten werden.

Auch in der Bundesrepublik Deutschland gewinnen Selbsthilfegruppen für Übergewichtige an Bedeutung; sie sind teilweise als Modellversuche konzipiert, teilweise arbeiten sie, wie die Weight Watchers, auf kommerzieller Basis. Exakte und vergleichbare Daten zur Effizienz der einzelnen Selbsthilfeangebote sind bisher jedoch nicht verfügbar (DGE, 198o,S.11o-111).

Verhaltenstherapeutische Gruppen zur Fettsuchtbehandlung gründen sich bei ihrer Arbeit auf lerntheoretische Modelle; angelerntes Fehlverhalten im Sinne einer übermäßigen Nahrungszufuhr soll unter Anleitung eines Therapeuten modifiziert werden. Darstellungen der Arbeitsweise dieser Gruppen finden sich bei DAVIS u. RONCARI (1978) und FREYBERGER (1978).

Die Ergebnisse eines verhaltenstherapeutisch orientierten Ansatzes haben DAHMS u. Mitarb. (1978) mit denen einer medikamentösen Behandlung unter Verwendung von entweder Mazindol, Diäthylpropion oder Plazebo verglichen. Dazu wurden 12o ambulante Patienten auf 4 gleichgroße Untergruppen zufallsverteilt. Am Ende der 14-wöchigen Studie war kein signifikanter Unterschied bezüglich des Gewichtsverlustes zwischen den einzelnen Gruppen feststellbar. Die von einem Ernährungsberater geleitete verhaltenstherapeutische Gruppe arbeitete jedoch wesentlich kostengünstiger als die 6- bis 9-fach teureren medikamentös behandelten und ärztlich betreuten Gruppen. Von den Autoren wird darum die Verhaltenstherapie bei ambulanten fettsüchtigen Patienten als Methode der Wahl angesehen, auch weil bei dieser Behandlung die Möglichkeit arzneimittelbedingter Nebenwirkungen entfällt.

Allerdings werden die langfristigen Ergebnisse verhaltenstherapeutischer Gruppen unterschiedlich beurteilt. WING u. JEFFERY (1979) werteten 145 Arbeiten zu ambulanten Behandlungsformen der Adipositas aus. Während unter der Therapie das Ausmaß des Gewichtsverlustes bei den verschiedenen Methoden sehr ähnlich war, wurden günstige Langzeitresultate am ehesten bei der Verhaltensmodifikation in Verbindung mit diätetischer Beratung beobachtet. Die Ergebnisse waren hierbei besser als bei medikamentöser, körperlich aktivierender oder rein diätetischer Behandlung. KRÜSKEMPER u. Mitarb. (1977) urteilen jedoch kritischer über diese Form der Psychotherapie. Ihre 49 Patienten zeigten zwar, solange bei wöchentlichen Treffen eine Kontrolle des Ernährungsverhaltens stattfand, gute Gewichtsabnahmen. Im Anschluß an diese Zeit der engmaschigen Führung konnte aber unter selbstständiger Fortsetzung des Programms nur selten eine weitere Gewichtsreduktion erreicht werden. Acht Monate später war bei einer Nachuntersuchung der überwiegende Teil der Patienten nicht in der Lage, das wieder steigende Gewicht unter Kontrolle zu halten.

1.2.6. Chirurgische Behandlung

Eine Resektion von Fettdepots, meist ausgeführt in Form der sogenannten Fettschürzenoperation, kann bei gleichzeitiger oder nach erfolgreich durchgeführter konservativer Behandlung als unterstützender oder kosmetisch erwünschter Eingriff vorgenommen werden. Durch die Dermolipektomie allein ist jedoch keine wesentliche Beeinflussung einer Adipositas zu erwarten (HUSEMANN,1978).

Bei extrem ausgeprägter, anderweitig therapieresistenter Fettsucht wurde von manchen Autoren die Jejunoileostomie durchgeführt. Bei dieser Operationsmethode wird durch Verkürzung des Dünndarms auf etwa 50 cm iatrogen eine Malabsorption erzeugt (HUSEMANN,1978). Während der ersten beiden postoperativen Jahre kann meist eine gute Gewichtsabnahme erreicht werden; im "Danish Obesity Project", einer randomisierten Studie zum Vergleich der langfristigen

Ergebnisse der Jejunoileostomie mit denen einer konservativen Therapie bei extrem Adipösen, betrug die Gewichtsabnahme bei den operierten Patienten 24 Monate nach dem Eingriff im Mittel 42,9 kg (QUAADE,1979). Nach dieser Zeit wurden nur noch geringe Veränderungen des Körpergewichts beobachtet.

Die Jejunoileostomie ist allerdings mit erheblichen Nebenwirkungen belastet, dabei stehen Diarrhöen mit rasch aufeinanderfolgenden Stuhlentleerungen und schweren Störungen des Wasser- und Elektrolythaushalts im Vordergrund. Konsekutiv treten Analläsionen, krampfartige Bauchschmerzen, Brechreiz und Schwächegefühl auf (ZIEGLER,1978). Gleichzeitig muß der operierte Patient kooperativ genug sein für eine ständige Kontrolle und gegebenenfalls Substitution seiner Elektrolyte, insbesondere des Kaliums. Wegen dieser Nachsorgeproblematik und der recht hohen Hospital- und Spätletalität von zusammen durchschnittlich 4,4 % lehnt ZIEGLER die Jejunoileostomie zur Adipositastherapie ab. Auch QUAADE (1979) befürwortet nach der Auswertung von 171 Arbeiten zur Jejunoileostomie und den bisherigen Ergebnissen des "Danish Obesity Project" andere Behandlungsformen bei extremer Adipositas, z.B. den Magenbypass, die Kieferverdrahtung oder das eiweißsparende Fasten.

Eine im Vergleich zur Jejunoileostomie komplikationslosere, gleich effektive Operationstechnik zur Fettsuchtbehandlung ist die Anlage eines Magenbypass (HUSEMANN u. WÖRNER,1979; HUSEMANN,1980). Dabei wird das Magenlumen funktionell auf 100-150 ml verkleinert und mit einer Jejunumschlinge anastomosiert. Durch die Verkleinerung des Magenreservoirs wird bereits nach geringer Nahrungsaufnahme ein Sättigungsgefühl erreicht, das außerdem relativ lange anhält, da der Chymus durch die Enge der Anastomose mit einem Durchmesser von 9-12 mm nur verzögert weitergeleitet werden kann. Für den Fall, daß eine extrem ausgeprägte Adipositas chirurgisch angegangen werden soll, gibt auch BRAY (1979) der Anlage eines Magenbypass den Vorzug vor anderen invasiven Methoden.

Über die Möglichkeit der Kieferverdrahtung zur Behandlung alimentär bedingten Übergewichts haben RODGERS u. Mitarb. (1977) berichtet. Zwar waren die Nebenwirkungen normalerweise gering, jedoch zeigten zwei Drittel der Patienten nach Entfernen der Drähte eine erneute Gewichtszunahme. Die Kieferokklusion kann deshalb nur zur Einleitung einer anderweitig fortzuführenden Adipositastherapie dienen. Im deutschsprachigen Raum hat diese Methode keine Verbreitung gefunden.

1.3. FRAGESTELLUNG

Aus den vorangehenden Ausführungen wird deutlich, von wie vielen Seiten aus versucht wird, eine wirksame, gut verträgliche sowie langfristig erfolgreiche Behandlungsform der Adipositas zu entwickeln, die zudem auch in größerem Umfang durchführbar sein sollte. Eine solche optimale Behandlungsform steht bisher nicht zur Verfügung, die Suche nach weiteren therapeutischen Möglichkeiten wird darum fortgesetzt.

In dieser Arbeit wurden zwei Methoden der Fettsuchtbehandlung klinisch erprobt: Erstens der Appetitzügler RO 10-8885, der sich chemisch nicht von Amphetamin ableitet, zweitens eine abgewandelte Form der Null-Diät mit MODIFAST^{R}. Beide Therapiemethoden wurden auf ihre Wirksamkeit, ihre Verträglichkeit aufgrund eventueller Nebenerscheinungen sowie auf ihre Patientenakzeptanz untersucht. Da die Mehrzahl der Patienten zusätzlich zu ihrem Übergewicht an einem nicht-insulinbedürftigen Diabetes mellitus erkrankt war, wurde auch der Frage einer Verbesserung des Glukosestoffwechsels Beachtung geschenkt.

2. KLINISCHE ERPROBUNG DES APPETITZÜGLERS "RO 10-8885"

2.1. TESTSUBSTANZ

Gemäß den Informationen des Herstellers (HOFFMANN - LaROCHE & Co. AG, Basel) handelt es sich bei RO 10-8885 chemisch um ein Isoindol-Derivat ohne Verwandtschaft zum Amphetamin oder anderen Phenyläthylaminen. Von der Struktur her besteht eine leichte Ähnlichkeit zum Mazindol, pharmakologisch verhält sich RO 10-8885 von diesem jedoch völlig verschieden.

Die Wirksamkeit der Substanz wurde vom Hersteller unter Anwendung verschiedener Dosierungs- und Fütterungsschemata an Ratten und Hunden geprüft. Bei oraler Verabreichung wurden meist zwischen 30 und 600 µmol/kg/Tag gegeben, wobei insbesondere unter den höheren Dosen ein guter appetithemmender Effekt beobachtet werden konnte. Bei Hunden ließ sich ab 50 µmol/kg/Tag eine entsprechende Wirkung feststellen. Dagegen erscheint die in der klinischen Erprobung vorgesehene tägliche Gabe von 3 x 40 = 120 mg RO 10-8885 vergleichsweise niedrig; dies entspricht bei einem Molekulargewicht von 435 und einem Patienten mit einem angenommenen Gewicht von 70 kg einer Dosierung von ca. 4 µmol/kg/Tag.

Auffallend ist die geringe akute Toxizität der Substanz bei Ratten und Mäusen, wodurch sich eine große therapeutische Breite ergibt. In dieser Hinsicht übertrifft RO 10-8885 im Tierversuch bei weitem andere Appetithemmer wie beispielsweise Mazindol, Fenfluramin und Chlorphentermin. Außerdem kommt es bei der neuen Substanz unter längerfristiger Gabe erst sehr viel später zu einem Wirkungsverlust als bei Mazindol und Fenfluramin.

Weder bei den Untersuchungen zur Wirksamkeit noch bei speziellen pharmakologischen Versuchen wurden Anzeichen

einer zentralnervösen Erregung der Tiere beobachtet, eine bei vielen anderen Appetitzüglern häufige Nebenwirkung. Ein Einfluß von RO 10-8885 auf den Stoffwechsel biogener Amine wie des Serotonin, Noradrenalin und Dopamin konnte nicht festgestellt werden.

Bezüglich der Kreislauffunktion sind nach oraler Verabreichung von RO 10-8885 an Hunde und Katzen keine Nebenwirkungen auf das kardiovaskuläre System gesehen worden, insbesondere der pulmonale Gefäßwiderstand blieb auch nach intravenöser Gabe unverändert. Allerdings kam es bei der intravenösen Gabe am Hund zu einer leichten Steigerung des linken Vorhofdruckes, ein Effekt, dessen Erklärung noch aussteht und der zu der Empfehlung führte, bei der klinischen Prüfung von RO 10-8885 eine orale Einzeldosis von 5o mg nicht zu überschreiten.

2.2. ABLAUF DER KLINISCHEN ERPROBUNG

2.2.1. Fragestellung

Mit Hilfe einer Doppelblindstudie sollte festgestellt werden, inwieweit die Substanz RO 10-8885 in der Lage ist, ambulant behandelten Adipösen das Einhalten einer adäquaten, kalorienreduzierten Diät zu ermöglichen und damit eine kontinuierliche Gewichtsreduktion zu beschleunigen oder einzuleiten. Gleichzeitig sollte durch Befragung während der ärztlichen Sprechstunden und durch Laboruntersuchungen versucht werden, eventuelle subjektive oder objektive Nebenerscheinungen zu erfassen.

2.2.2. Aufbau der Studie

RO 10-8885 stand in Tablettenform mit je 4o mg Substanzgehalt zur Verfügung, hinzu kam pro Patient die gleiche Anzahl identisch aussehender Plazebotabletten. Die Tablettenröhrchen waren mit der jeweiligen Patientennummer und der

Bezeichnung "Periode A" oder "Periode B" gekennzeichnet. Während der Periode A erhielt ein Teil der Patienten die Testsubstanz RO 10-8885, der andere Teil Plazebo; während der folgenden Periode B erhielt jeder Patient nach dem "cross-over"-Verfahren die jeweils ergänzende der beiden Substanzen. Bis zum Abschluß der klinischen Prüfung war ausschließlich dem Hersteller bekannt, bei welchen Patienten die Studie in der Reihenfolge RO 10-8885 - Plazebo ablief und bei welchen Patienten die umgekehrte Folge zutraf.

Periode A und B dauerten jeweils acht Wochen, insgesamt nahm also jeder Patient 16 Wochen an der klinischen Erprobung teil. Während dieser Zeit sollte regelmäßig je eine Tablette eine halbe Stunde vor den drei Hauptmahlzeiten genommen werden, für RO 10-8885 ergibt sich daraus eine Gesamttagesdosis von 12o mg (vgl.Tab.1). Complianceuntersuchungen durch Substanznachweis erfolgten nicht.

2.2.3. Auswahl der Patienten

Gemäß den Vorschlägen des Herstellers für die klinische Prüfung wurden nur solche Patienten in die Studie aufgenommen, deren Körpergewicht mindestens 4o % über dem Idealgewicht lag. Zur Ermittlung des individuellen Idealgewichts dienten die von KNUSSMANN u. Mitarb. (1972) aufgrund der MLIC-Daten (s.S.2) erstellten Nomogramme. Eine Unterscheidung der Patienten nach Körperbautypen wird hierbei nicht vorgenommen, da hierfür aufwendige anthropologische Meßverfahren notwendig sind, wenn man über die bei Adipösen besonders erschwerte Schaudiagnose hinauskommen will. Den Nomogrammen liegen deshalb die Werte der MLIC-Tabellen für mittleren Knochenbau zugrunde.

Ausgeschlossen von der Studie wurden Patienten mit schweren chronischen Organerkrankungen wie Leber- oder Niereninsuffizienz, mit endokrin bedingtem Übergewicht, z.B. bei Morbus Cushing, Hypothyreose oder Insulinom, Patienten mit schwerer Hypertonie (über 16o/1oo mmHg), mit Ulkuskrankheit oder akut allergischen Erkrankungen. Ebenso wurden Alkohol- oder Medikamentenabhängige sowie

Schwangere und insulinbedürftige Diabetiker nicht in die Studie aufgenommen.

Die Patienten wurden in einer ersten ärztlichen Besprechung darüber aufgeklärt, daß es sich bei RO 10-8885 um ein neues, noch nicht im Handel befindliches Präparat zur Appetithemmung handelt. Die Art und Dauer der Einnahme und der Ablauf der klinischen und laborchemischen Kontrolluntersuchungen wurde ihnen erläutert. Die Patienten gaben vor Beginn der Studie ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme.

Die klinische Prüfung von RO 10-8885 umfaßte insgesamt zwölf Probanden, zehn Frauen und zwei Männer. Das mittlere Alter der Teilnehmer betrug 49,3 Jahre bei einer Standardabweichung von $\pm$11,3 Jahren. Die jüngste Patientin war 31-, die älteste 66-jährig (vgl.Tab.1).

Zehn der zwölf Probanden waren nicht-insulinbedürftige Diabetiker (NIDD = non-insulin-dependent diabetes mellitus), deren Diabetes mit Diätempfehlungen und der Gabe von Sulfonylharnstoffen, in einem Fall mit zusätzlicher Gabe von Biguaniden, unbefriedigend eingestellt war. Zwei Probanden waren Nicht-Diabetiker. Bei acht Patienten lag eine Hyperlipoproteinämie vor, bei dreien eine Hyperurikämie. In jeweils einem Fall bestand eine koronare Herzkrankheit und eine kompensierte Herzinsuffizienz.

Vier Probanden hatten bereits früher vorübergehend Appetithemmer genommen, jedoch ohne Erfolg.

Die Teilnehmer der Studie wurden aufgefordert, während der 16-wöchigen Prüfphase ihre Nahrungsaufnahme an Hand eines ausgehändigten Diätplans auf 1ooo Kcal/Tag zu beschränken. Die meisten Patienten hatten schon früher an Ernährungsberatungen im Diabetes-Forschungsinstitut teilgenommen und dabei genaue Diätempfehlungen und Ernährungspläne erhalten, bisher war jedoch keine Verminderung der Energiezufuhr realisiert worden. Während der Studie wurden alle Patienten diätetisch geschult, um die Diätempfehlungen in die Praxis umsetzen zu können. Abweichend von dem 1ooo-Kcal-Tagesplan erhielten ein Patient, der eine körperliche Tätigkeit ausübte, eine Diätempfehlung über 12oo Kcal/Tag und eine Patientin auf eigenen Wunsch einen 8oo-Kcal-Tagesplan.

2.2.4. Durchgeführte Untersuchungen

Vor Studienbeginn wurden folgende Untersuchungen durchgeführt: Erhebung einer Anamnese der bestehenden Fettsucht einschließlich bereits früher unternommener Ansätze zur Gewichtsreduktion und deren Erfolge und Mißerfolge; Erfragung erschwerender Begleiterkrankungen und ihrer augenblicklichen Therapie; Erkundung des Eßverhaltens, z.B. wann und in welcher Umgebung besonders viel gegessen wurde, worin die Schwierigkeiten beim Einhalten einer Diät lagen usw. Neben einer allgemeinärztlichen Untersuchung wurden Größe, Gewicht, Blutdruck, Puls und Hautfaltendicke dokumentiert.

Zur Bestimmung der Hautfaltendicke diente ein vom Hersteller der Testsubstanz zur Verfügung gestellter Kaliper, dessen Meßbereich 0 - 30 mm betrug bei einer Meßgenauigkeit von 0,1 mm. Die Messung erfolgte an drei verschiedenen Stellen (in der Mitte der Oberarmrückseite im Bereich des Musc. triceps brachii, am Rücken unterhalb des Angulus inf. scapulae, an der Hüfte oberhalb der Spina iliaca ant. sup., jeweils an der linken Körperhälfte), als Meßwert wurde das arithmetische Mittel aus den drei Einzelwerten verwendet. Während der gesamten Studie wurde die Hautfaltendicke von derselben Person mit demselben Gerät bestimmt. Allerdings überschritt die Hautfaltendicke bei ausgeprägt adipösen Patienten meist die Obergrenze des vorgegebenen Meßbereichs.

Folgende Nüchtern-Laborwerte wurden bestimmt: Serum-Cholesterin, Triglyzeride, Harnsäure, Blutzucker, Serum-Kreatinin, Gesamt-Bilirubin, SGOT, SGPT, γ-GT, alk. Phosphatase sowie Blutbild und Urinstatus. Bei den meisten Patienten konnte zusätzlich ein postprandialer Blutzucker-Wert bestimmt werden.

Während der 16 Wochen dauernden klinischen Prüfung kamen die Patienten alle 14 Tage zur Kontrolle ins Diabetes-Forschungsinstitut. Dabei fand im Rahmen der ärztlichen Betreuung eine Besprechung des bisherigen Therapieverlaufs statt. Hierbei wurde erfaßt: Das subjektive Befinden,

Veränderungen des Hungergefühls und des Eßverhaltens, Gründe für die Nichteinhaltung der Diätverordnung sowie eventuelle Unverträglichkeiten und Nebenwirkungen der Substanz. Außerdem wurden bei jeder Kontrolluntersuchung Gewicht, Blutdruck, Puls und, falls es sinnvoll erschien, die Hautfaltendicke überprüft. Regelmäßig erfolgte die Kontrolle der Laborwerte. Abschließend erhielt jeder Proband sein Medikament für die folgenden zwei Wochen.

2.2.5. Vorzeitiges Ausscheiden von Probanden

Zwei Patienten haben bereits ihren zweiten Untersuchungstermin nicht wahrgenommen. Eine 56-jährige Diabetikerin hat sich nicht mehr gemeldet und war für uns trotz mehrfacher Versuche nicht erreichbar. Sie hatte während der Periode A die Testsubstanz RO 10-8885 erhalten. Beim zweiten Patienten handelt es sich um einen 42-jährigen Diabetiker, der eine Woche nach Erhalt der Tabletten telefonisch mitteilte, daß nach Einnahme des Medikaments Durchfall mit anschließender Obstipation und Gelenkbeschwerden aufgetreten seien. Entgegen seiner Zusage ist er nicht erneut zur Wiedervorstellung erschienen. Dieser Patient hatte während der Periode A Plazebo erhalten. Alle anderen Teilnehmer haben die Periode A beendet.

Im Verlauf der Periode B sind noch zwei weitere Patientinnen aus der Studie ausgeschieden. Diese beiden Nicht-Diabetikerinnen waren 34 und 56 Jahre alt. Im ersten Fall wurde eine weitere Teilnahme an der Studie abgelehnt wegen intermittierend auftretender, krampfartiger Magenschmerzen; die Patientin klagte sowohl während der Periode A als auch während der Periode B über diese Beschwerden. Hinzu kam eine subjektiv empfundene Unwirksamkeit des Präparats. Im zweiten Fall muß die mangelnde Wirkung der Tabletten auf den Appetit der Patientin als Hauptursache für das abnehmende Interesse und den schließlich erfolgten Behandlungsabbruch angesehen werden.

Überhaupt war dem Verlauf der klinischen Erprobung von RO 10-8885 leider anzumerken, daß aufgrund der im folgenden

zu erläuternden mangelhaften Wirksamkeit der Testsubstanz auch bei den übrigen Patienten Schwierigkeiten auftraten, ihre Motivation zur Teilnahme an der Studie bis zum Abschluß wachzuhalten. Während der ärztlichen Kontrollen mußte vielen Probanden wegen der erfolglosen Bemühungen um Gewichtsreduktion immer wieder Mut zum weiteren Durchhalten zugesprochen werden.

Von den ursprünglich zwölf Teilnehmern haben letztlich acht, sieben Frauen und ein Mann, die komplette Studie beendet. Alle acht waren Diabetiker (NIDD); das mittlere Alter betrug 5o,5 Jahre (vgl.Tab.1).

2.3. ERGEBNISSE

2.3.1. Körpergewicht und Hautfaltendicke

Die acht Probanden, die an der klinischen Erprobung von RO 10-8885 während der gesamten Dauer von 16 Wochen teilgenommen haben, zeigten zu Beginn der Studie ein mittleres Körpergewicht von 86,o ±8,5 kg. Bezogen auf die Idealnorm der MLIC-Tabellen lag ein durchschnittliches Übergewicht von 31,5 ±6,6 kg oder entsprechend von 58,4 ±14,9 % vor. Nach Abschluß der klinischen Erprobung zeigten diese acht Patienten noch ein mittleres Körpergewicht von 84,6 ±8,6 kg, im Durchschnitt hatte also jeder Patient innerhalb von 16 Wochen nur 1,4 kg abgenommen. Somit hat sich das Ausmaß des Übergewichts nicht wesentlich geändert, es betrug nach Abschluß der Prüfung im Mittel noch 3o,1 ±6,1 kg oder 55,9 ±13,4 %.

Zur Beurteilung der Wirksamkeit der Substanz RO 10-8885 ist es nötig, zwischen Plazebo- und Verum-Phasen zu unterscheiden (vgl.Tab.2). Bei vier der acht Teilnehmer ging die Verabreichung von RO 10-8885 der Plazebogabe voraus, bei der anderen Hälfte war es umgekehrt. Vor Beginn der achtwöchigen Prüfperiode mit RO 10-8885 zeigten die acht Patienten ein mittleres Ausgangsgewicht von 86,1 kg, am Anfang der Plazebo-Periode war das Gewicht mit 85,6 kg

ähnlich hoch. Im Laufe der Behandlung mit der Testsubstanz kam es zu einer durchschnittlichen Gewichtsreduktion von o,9 kg, das beste Einzelergebnis war eine Abnahme um 4 kg, das schlechteste eine Zunahme um 3 kg. In der Plazebo-Phase kam eine durchschnittliche Gewichtsreduktion von o,5 kg zustande, die größte individuelle Gewichtsabnahme betrug 7 kg, die größte Zunahme 4 kg. Während der Gabe von RO 10-8885 konnten nur fünf der acht Übergewichtigen überhaupt eine Gewichtsabnahme erreichen, während der Plazebo-Phase ist dies vier Teilnehmern gelungen.

Gesondert sei noch kurz auf die beiden kompletten Prüfperioden A der zwei Nicht-Diabetikerinnen eingegangen, die im Laufe der Periode B aus der Studie ausgeschieden sind und bei denen deshalb der Vergleich zwischen Verum- und Plazebogabe nicht möglich ist. Beide Patientinnen erhielten während der Periode A Plazebo und zeigten nach den acht Wochen der Behandlung Gewichtsabnahmen von 5 bzw. 6 kg. Es ist überraschend, daß gerade diese Teilnehmerinnen später das Interesse an einer Fortsetzung der Studie verloren haben, wobei nur in einem Fall aufgetretene Nebenwirkungen mit zur Erklärung herangezogen werden können.

Die Gewichtsentwicklung der Patienten veranschaulichen die Abbildungen 1 bis 1o, aus denen die Veränderung des individuellen Körpergewichts im Laufe der klinischen Erprobung von RO 10-8885 zu entnehmen ist. Daneben ist in den Abbildungen auch die Entwicklung des prozentualen Übergewichts gemäß MLIC-Tabellen dargestellt. Die Gewichtskurven der Diabetiker sind durch den Zusatz NIDD (non-insulin-dependent diabetes mellitus) gekennzeichnet.

Die ersten acht Abbildungen geben den Gewichtsverlauf der Übergewichtigen wieder, die an der gesamten Studie teilgenommen haben. Dabei lassen sich unterscheiden: Patienten, die eine Abnahme des Körpergewichts unter RO 10-8885 und eine Zunahme unter Plazebo zeigen (Abb.1 bis Abb.3); Patienten mit umgekehrter Entwicklung (Abb.4 u. Abb.5); Patienten mit Gewichtsabnahme in beiden Perioden (Abb.6 u. Abb.7); und ein Patient mit uncharakteristischem Verlauf des Körpergewichts (Abb.8). Bezogen auf die Dauer der Studie bewegen sich aber alle Gewichtsänderungen, mit

Ausnahme von Pat. U.V. (Abb.4), in engen Grenzen.

Die beiden folgenden, unvollständigen Gewichtskurven der Patientinnen, bei denen zur Periode B nur wenige (Abb.9) oder keine (Abb.1o) Werte vorliegen, zeigen eine gute Verringerung des Körpergewichts unter Plazebo. In Abb.9 findet sich unter der beginnenden RO 10-8885 -Gabe keine Fortsetzung dieser Tendenz. Bei den beiden Patienten, die bereits nach dem ersten Termin nicht wieder erschienen sind, können keine Aussagen zur Entwicklung des Körpergewichts gemacht werden.

Die Hautfaltendicke änderte sich, soweit sie aus den schon genannten Gründen überhaupt zu bestimmen war, gleichsinnig mit der Veränderung des Körpergewichts. Jedoch konnte bei demselben Patienten bei gleichem Gewicht nicht immer an jedem Untersuchungstermin der gleiche Meßwert für die Hautfaltendicke reproduziert werden.

2.3.2. Hungergefühl

Unter der Therapie mit RO 10-8885 hat sich parallel zu der geringen Beeinflussung des Körpergewichts auch das Hungergefühl kaum verändert. Alle Patienten gaben vor Behandlungsbeginn mäßigen bis starken Appetit an, der sich während der Tablettengabe meist leicht verringerte, wobei diese Entwicklung unabhängig davon auftrat, ob Plazebo oder Verum gegeben wurde. Auffällig ist, daß die Teilnehmer eher dann an Gewicht verloren, wenn sie selbst starken Appetit empfanden, dagegen stagnierte die Gewichtsabnahme bei gering ausgeprägtem Hungergefühl.

2.3.3. Subjektive Nebenerscheinungen

Während der klinischen Erprobung von RO 10-8885 wurden von den Patienten kaum Nebenwirkungen angegeben. Zwar traten bei der Verabreichung der Testsubstanz häufiger kurzfristige Begleitbeschwerden auf als bei der Plazebogabe, jedoch wurden diese vorübergehenden Erscheinungen in der

Regel allenfalls als leicht oder mäßig beurteilt. Unter RO 10-8885 traten auf: Kopfschmerzen, Gelenk- und Muskelschmerzen, Haarausfall, laxierende Wirkung und bei Kombination mit Alkohol Übelkeit. Ein Hinweis auf eine typische Nebenwirkung der Testsubstanz ergibt sich aus dieser Vielzahl verschiedener Erscheinungen nicht, die akute Verträglichkeit war in der verabreichten Dosierung als gut zu beurteilen.

Wie schon beschrieben nahm eine Patientin krampfartige Magenbeschwerden mit zum Anlaß, aus der Studie auszuscheiden. Diese Beschwerden waren jedoch auch unter Plazebo aufgetreten.

2.3.4. Kreislaufparameter

Blutdruck und Pulsfrequenz haben sich im Laufe der klinischen Prüfung kaum verändert. Es kam unter RO 10-8885 zu einer geringfügigen Erhöhung des mittleren systolischen Blutdrucks von 156 mmHg auf 159 mmHg. Der mittlere diastolische Blutdruck nahm von 93 mmHg auf 91 mmHg ab. Bei einigen Patienten erhöhte sich die Pulsfrequenz, der Mittelwert der acht Teilnehmer stieg von 79 /min auf 83 /min.

Während der Plazebogabe wurde im Mittel eine leichte Verringerung sowohl der Pulsfrequenz (von 81 /min auf 78 /min) als auch des systolischen und diastolischen Blutdrucks gemessen (von 158 mmHg auf 155 mmHg bzw. von 93 mmHg auf 89 mmHg; vgl.Tab.3).

2.3.5. Blutglukose

Neben ihrer Diabetes-Diät erhielten die acht Diabetiker weiterhin eine medikamentöse Therapie mit Sulfonylharnstoffen, in einem Fall zusätzlich mit Biguaniden. Unter RO 10-8885 kam eine Verringerung der Blutglukose-Werte nicht zustande. Der mittlere Nüchtern-Blutzucker stieg innerhalb der achtwöchigen Gabe der Testsubstanz von 193 mg/dl auf 214 mg/dl; während der Plazebo-Phase lag der Mittelwert

anfangs bei 2o6 mg/dl, am Ende bei 199 mg/dl (vgl.Tab.4).

Bei sechs Teilnehmern lag ein postprandialer Wert für die Blutglukose vor, gemessen eine Stunde nach Einnahme des Frühstücks. Hier zeigte sich eine ähnliche Tendenz: Bei Gabe von RO 10-8885 ein Anstieg von 221 mg/dl auf 257 mg/dl, unter Plazebo ein leichter Abfall von 255 mg/dl auf 242 mg/dl (vgl.Tab.4).

Die Glukose-Ausscheidung wurde im Laufe der Studie ebenfalls nicht wesentlich beeinflußt.

2.3.6. Weitere Laborwerte

Regelmäßig wurden Serum-Cholesterin und Serum-Triglyzeride bestimmt. Unter RO 10-8885 nahmen die Cholesterin-Werte von 249 mg/dl auf 243 mg/dl ab, hingegen erhöhten sich die Triglyzeride von 227 mg/dl auf 255 mg/dl. Während der Plazebo-Phase war im Mittel sowohl beim Cholesterin (von 237 mg/dl auf 229 mg/dl) als auch bei den Triglyzeriden (von 251 mg/dl auf 22o mg/dl) eine leichte Abnahme zu beobachten (vgl.Tab.4).

Die Harnsäure-Spiegel im Serum verringerten sich unter RO 10-8885 von durchschnittlich 6,9 mg/dl auf 5,4 mg/dl, unter Plazebo wurde ein Anstieg von 6,1 mg/dl auf 6,8 mg/dl gefunden. Das Serum-Kreatinin blieb während der gesamten Studie bei allen Teilnehmern im Normbereich (vgl.Tab.4).

Bei zwei Patientinnen ergab sich unter RO 10-8885 ein leichter Anstieg der SGOT bzw. SGPT, bei den übrigen Probanden blieben diese Enzyme unauffällig. Vor Beginn der Studie zeigten drei Teilnehmer eine leichte Erhöhung der γ-GT, die sich teilweise während der Prüfung zurückbildete; in einem Fall kam es jedoch zusammen mit dem erwähnten Transaminasen-Anstieg zu einer verstärkten γ-GT-Aktivität. Das Gesamt-Bilirubin und die alkalische Phosphatase zeigten unter RO 10-8885 im Mittel einen geringfügigen Anstieg (vgl.Tab.5).

Das Blutbild einschließlich der Thrombozytenzahl verhielt sich unauffällig (vgl.Tab.6).

2.4. DISKUSSION

Sowohl während der RO 10-8885 -Phase als auch während der Plazebo-Phase kam keine nennenswerte Gewichtsreduktion zustande. Der Einfluß von RO 10-8885 muß als enttäuschend angesehen werden, eine Wirkung auf das Appetitverhalten war für die Patienten nicht spürbar und die Schwierigkeit, den vorgeschlagenen Diätplan einzuhalten, wurde nicht erleichtert. Die geringfügige Gewichtsreduktion, die sowohl unter RO 10-8885 als auch unter Plazebo beobachtet wurde, muß wohl auf die enge klinische Betreuung zurückgeführt werden.

Nach einer Zusammenstellung von SULLIVAN u. COMAI (1978) liegen bei den gängigen Appetitzüglern Diäthylpropion, Fenfluramin, Phenylpropanolamin und Mazindol die wöchentlichen Gewichtsabnahmen bei gleichzeitiger Verordnung einer Reduktionsdiät zwischen o,3 kg und o,8 kg und damit wesentlich höher als die in dieser Studie unter RO 10-8885 gefundenen, unbedeutenden Gewichtsabnahmen. Zumindest in der erprobten Dosierung von 3 x 4o mg/Tag dürfte RO 10-8885 bezüglich seiner Wirksamkeit keine Alternative zu den genannten Appetitzüglern darstellen.

Dem geringen Auftreten subjektiver und objektiver Begleiterscheinungen unter RO 10-8885 kommt in Anbetracht der nicht nachgewiesenen Wirksamkeit der Testsubstanz keine Bedeutung zu. Die Patienten fühlten sich in ihrem körperlichen Wohlbefinden kaum durch RO 10-8885 beeinflußt, jedoch ließ das Interesse an dieser Therapie wegen der Erfolglosigkeit im Bemühen um eine Gewichtsreduktion rasch nach. Einige Probanden reagierten aufgrund dieses erneuten vergeblichen Versuchs der Gewichtsabnahme mit depressiver Verstimmung und Resignation. Nur eine verständnisvolle und immer wieder ermutigende ärztliche Führung konnte bewirken, daß sich nicht alle Patienten vorzeitig aus der Studie zurückzogen.

3. KLINISCHE ERPROBUNG DER MODIFIZIERTEN NULL-DIÄT "MODIFAST^{R}"

3.1. TESTSUBSTANZ

MODIFAST^{R} wird vom Hersteller (WANDER GmbH, Osthofen) zur Durchführung einer modifizierten Form der Null-Diät bei stationär oder ambulant betreuten Übergewichtigen angeboten. Durch diese Behandlung soll eine Gewichtsreduktion in der Größenordnung, wie sie beim totalen Fasten üblich ist, erreicht werden ohne die unerwünschten Nebenwirkungen und Risiken eines kompletten Wasserfastens.

Während der modifizierten Null-Diät sollen von den Patienten täglich drei Portionen MODIFAST^{R} eingenommen werden, hierfür müssen die in jedem Portionsbeutel enthaltenen 23,5 g Trockensubstanz unmittelbar vor dem Genuß in etwa 2oo ml kaltem oder warmem Wasser gelöst werden. Die Einnahme von MODIFAST^{R} soll jeweils zum Zeitpunkt der gewohnten Hauptmahlzeiten erfolgen. Zusätzlich sollen die Patienten über den Tag verteilt mindestens 3 l kalorienfreie Flüssigkeit trinken. Jegliche weitere Nahrungsaufnahme ist untersagt. Bei der Einnahme von 7o,5 g MODIFAST^{R} pro Tag beträgt die tägliche Energiezufuhr 24o Kcal, entsprechend einem Gehalt von 8o Kcal/Portion.

Gemäß den Informationen des Herstellers besteht MODIFAST^{R} in erster Linie aus Proteinen, Kohlenhydraten und einem minimalen Fettanteil, sowie aus Vitaminen und Mineralstoffen (vgl.Tab.7).

Die Proteine, gewonnen aus Eiklar unter einem geringen Zusatz von Lactalbumin und Caseinat, stellen mit einem Gehalt von 46,8 % den Hauptenergieträger des Präparats. Die tägliche Zufuhr von 33 g Eiweiß soll eine negative Stickstoffbilanz verhindern und damit einer Einschmelzung der sogenannten labilen Eiweißreserve (Enzyme, Epithelien) in der frühen Phase des Fastens und einem Abbau der

Strukturproteine (Muskelzellen) in der späteren Phase entgegenwirken. Alle essentiellen Aminosäuren sind in ausreichender Menge enthalten.

Die Kohlenhydrate in MODIFAST^{R} bestehen zum größten Teil aus Oligosacchariden, bei deren protrahierter Resorption es nicht zu reaktiven, das Hungergefühl stimulierenden Schwankungen des Insulinspiegels kommen soll. Bei einem Anteil von 36,2 % soll eine tägliche Kohlenhydrat-Aufnahme von 25,5 g die Glukoneogenese und den daraus ebenfalls folgenden Proteinabbau unterdrücken. Darüberhinaus soll durch eine verminderte Laktatbildung die beim Fasten zu beobachtende Neigung zur metabolischen Azidose gemindert werden. Unter Nahrungskarenz kommt es normalerweise in den peripheren Geweben zu einer unvollständigen Oxydation der Glukose mit vermehrtem Anfall von Laktat, Verstärkung der Azidose und Aktivierung des CORI-Zyklus, was als Kohlenhydrat-Sparmechanismus aufzufassen ist. Dieser Entwicklung wirkt eine orale Glukosezufuhr entgegen.

Nach Angaben des Herstellers dient der minimale Lipidanteil von 1,o % in erster Linie technologischen Zwecken im Sinne einer Emulgatorfunktion. Zur Frage der Notwendigkeit einer Zufuhr essentieller Fettsäuren wurde davon ausgegangen, daß wegen der umfangreichen Mobilisation der im Fettgewebe lokalisierten Linolsäure während der Gewichtsreduktion ein alimentärer Bedarf nicht besteht.

Die Mineralstoffe mit einem Anteil von 8,4 % sollen renale Elektrolytverluste, insbesondere Kaliumverluste, schon vorsorglich ausgleichen, da eine Kaliumverarmung der fettfreien Körpergewebe mit der Gefahr einer Herzrhythmusstörung und -insuffizienz durch die Bestimmung des Serum-Kaliums nur unvollkommen erfaßt werden kann. Auch werden hypotone Kreislaufregulationsstörungen, die unter einer Null-Diät häufig zu sehen sind, auf Elektrolytverluste zurückgeführt.

Die im Präparat enthaltenen Vitamine und vitaminähnlichen Stoffe decken den jeweiligen Tagesbedarf.

MODIFAST^{R} stand in drei Geschmacksrichtungen zur Verfügung: Vanille, Kaffee und Orange; den Patienten wird dadurch eine gewisse Abwechselung bei der oft langfristigen

Einnahme ermöglicht. Zur geschmacklichen Abrundung enthalten die Varianten Kaffee und Vanille einen geringen Anteil Laktose, die Variante Orange den Süßstoff Saccharin.

3.2. ABLAUF DER KLINISCHEN ERPROBUNG

3.2.1. Fragestellung

Bei der klinischen Erprobung von MODIFAST^{R} wurde der Frage nachgegangen, inwieweit sich das Präparat zur stationären Durchführung einer modifizierten Null-Diät bei übergewichtigen Diabetikern und Nicht-Diabetikern hinsichtlich Gewichtsabnahme, subjektiver und objektiver Nebenerscheinungen sowie der Patientenakzeptanz eignet.

3.2.2. Aufbau der Studie

Bezüglich ihres Aufbaus ist die Studie als "offen" zu charakterisieren, die Teilnehmer wurden über den Zweck der modifizierten Null-Diät, ihre vermutlichen Vorteile gegenüber dem reinen Wasserfasten und über die grobe Zusammensetzung von MODIFAST^{R} informiert. Die Behandlung wurde durchgeführt auf den Stationen des Diabetes-Forschungsinstituts.

Während der Behandlung erhielten die Patienten morgens, mittags und abends je eine trinkfertig zubereitete MODIFAST^{R}-Portion, außerdem täglich 3 l kalorienfreie Flüssigkeit in Form verschiedener Tee- und Mineralwassersorten (Gerolsteiner und Fachinger).

Nach Abschluß der Phase des modifizierten Fastens wurde die gewohnte Reduktionsdiät mit einer Kalorienbeschränkung auf meist 1ooo bis 12oo Kcal/Tag wieder aufgebaut. Dies geschah über eine allmähliche Steigerung der Energiezufuhr um 3oo Kcal/Tag alle zwei Tage.

3.2.3. Auswahl der Patienten

Gemäß den Empfehlungen des Herstellers wurde nur solchen Patienten die Therapie mit MODIFAST^{R} vorgeschlagen, deren Körpergewicht mindestens 2o % über dem Normgewicht nach BROCA lag; schwere Organerkrankungen und andere obengenannte Kontraindikationen (s.S.21) mußten ausgeschlossen sein.

Insgesamt nahmen zwölf Patienten, elf Frauen und ein Mann, an der klinischen Erprobung teil. Das mittlere Alter betrug 42,9 Jahre (Standardabweichung: ±16,8 Jahre), die jüngste Patientin war 15-, die älteste 67-jährig. Sieben der zwölf Übergewichtigen hatten einen nicht-insulinbedürftigen Diabetes mellitus (NIDD), der vor der Anwendung der modifizierten Null-Diät mit Diätanweisungen und der Gabe von Sulfonylharnstoffen unbefriedigend eingestellt war. Die übrigen fünf Übergewichtigen waren Nicht-Diabetiker (vgl.Tab.8).

Bei einer Patientin betrug das Übergewicht nach BROCA nur 7 %. Beim Entschluß zur Anwendung der modifizierten Null-Diät stand bei dieser Diabetikerin mit drohendem Sekundärversagen auf Sulfonylharnstoffe der Wunsch nach rascher Gewichtsnormalisierung im Vordergrund.

Abgesehen von den jüngeren Nicht-Diabetikern bestand bei allen Übergewichtigen die Adipositas bereits seit geraumer Zeit, meist seit mehreren Jahrzehnten. Häufig wurde sie während der Kindheit oder im Anschluß an Schwangerschaften erworben. Bei neun der zwölf Patienten war auch mindestens ein Elternteil übergewichtig gewesen. In acht Fällen hatten sich auf die Fettsucht zurückzuführende Folgekrankheiten eingestellt wie arterielle Hypertonie mit Herzinsuffizienz, Hyperurikämie, Hyperlipoproteinämie und Fettleber.

Zehn Teilnehmer konnten auf frühere Versuche zur Gewichtsreduktion zurückblicken. Im Vordergrund standen dabei die Anwendung von Appetitzüglern, die Nahrungsrestriktion im Rahmen einer Kurbehandlung und die Erprobung verschiedener Diäten aus eigener Initiative. Diese Versuche

hatten zwar häufig zu kurzfristigen Erfolgen geführt, nicht jedoch eine dauerhaft spürbare Verringerung des Körpergewichts erbracht.

3.2.4. Durchgeführte Untersuchungen

Bei der Aufnahme in die stationäre Behandlung wurden zunächst die allgemeine Anamnese unter besonderer Berücksichtigung der Fettsuchtproblematik sowie der klinische Befund erhoben.

Im Laufe der Fastenkur mit MODIFAST^{R} erfolgten Befragungen der Patienten zur Verträglichkeit des Präparats, zur Einschätzung ihrer körperlichen und geistigen Leistungsfähigkeit unter der modifizierten Null-Diät, zum Ausmaß des Hungergefühls und zur geschmacklichen Beurteilung der drei Varianten.

Täglich wurde bei allen Teilnehmern das Körpergewicht und die Ausscheidung von Glukose und Ketonkörpern im Urin bestimmt. Blutzucker-Tagesprofile wurden bei allen Probanden in wöchentlichen Abständen, bei Diabetikern je nach Indikation häufiger erstellt. Ebenfalls in wöchentlichen Abständen wurde vor und während der MODIFAST^{R}-Therapie der Blutdruck gemessen und folgende Laborparameter bestimmt: Gesamt-Eiweiß im Serum, Elektrophorese, Transferrin, Eisen, Harnsäure, Elektrolyte Na^{+}, K^{+} und Ca^{++}, Cholesterin und Triglyzeride, Kreatinin, Harnstoff, SGOT, SGPT, Bilirubin, alk. Phosphatase, Schilddrüsenhormone T_3 und T_4, pH-Wert im Blut und Säure-Basen-Status.

Die Teilnehmer der Studie wurden angehalten, ihr morgendliches Körpergewicht regelmäßig in vorbereitete Verlaufspläne einzutragen. Dadurch sollte den Übergewichtigen der Gewichtsverlauf verdeutlicht werden. Gleichzeitig wurden die Patienten von Ernährungsberaterinnen über die Fettsuchtproblematik und ihre Behandlungsmöglichkeit geschult. Durch praktischen Unterricht mit Kalorienberechnungen und Abwiegen von Nahrungsmitteln sollte dabei der Umgang mit der eigenen Diätverordnung erlernt oder verbessert werden.

3.3. ERGEBNISSE

3.3.1. Behandlungsdauer und Körpergewicht

Die durchschnittliche Behandlungsdauer mit MODIFAST^{R} betrug bei den zwölf Teilnehmern der Studie 22,6 ±9,o Tage; dabei wurde die kürzeste individuelle Therapieperiode nach 1o Tagen beendet, die längste nach 42 Tagen. Unter der Behandlung mit MODIFAST^{R} verringerte sich das durchschnittliche Körpergewicht der Probanden von 92,3 ±24,7 kg auf 84,1 ±23,7 kg, entsprechend einem Gewichtsverlust von 8,2 ±2,8 kg. Damit ergibt sich für die gesamte Gruppe ein mittlerer täglicher Gewichtsverlust von 363 g.

Bei Ermittlung des durchschnittlichen täglichen Gewichtsverlustes für jeden einzelnen Teilnehmer finden sich allerdings große individuelle Unterschiede. Die geringste durchschnittliche Gewichtsabnahme zeigte eine Nicht-Diabetikerin mit 197 g/Behandlungstag, die ausgeprägteste mittlere Gewichtsabnahme ebenfalls eine Nicht-Diabetikerin mit 92o g/Behandlungstag. Im letzten Fall handelt es sich um die Patientin, die schon nach 1o Tagen das modifizierte Fasten beendete; auf den Grund für das frühzeitige Ausscheiden dieser Patientin wird im folgenden noch eingegangen.

Die sieben Diabetiker zeigten zu Beginn der MODIFAST^{R}-Therapie ein durchschnittliches Körpergewicht von 84,3 kg. Bezogen auf die BROCA'sche Norm lag bei ihnen ein mittleres Übergewicht von 2o,2 kg oder entsprechend von 31,6 % vor. Zur Verdeutlichung und besseren Vergleichbarkeit ist in Tab.9 und Tab.1o auch das Ausmaß des Übergewichts in Bezug auf die MLIC-Idealnorm angegeben, ermittelt an Hand der bereits erwähnten, von KNUSSMANN u. Mitarb. (1972; s.S.36) ausgearbeiteten Nomogramme. Nach Beendigung des modifizierten Fastens zeigten die Diabetiker ein durchschnittliches Körpergewicht von 77,3 kg sowie ein Übergewicht nach BROCA von 13,2 kg oder von 21,o %. Die mittlere Gewichtsabnahme unter MODIFAST^{R} betrug demnach 7,o kg. Bei einer durch-

schnittlichen Behandlungsdauer von 19,1 Tagen ergibt sich für die Diabetiker ein mittlerer täglicher Gewichtsverlust von 366 g (vgl.Tab.9).

Das durchschnittliche Körpergewicht der fünf Nicht-Diabetiker verringerte sich unter der MODIFAST^{R}-Therapie von 1o3,5 kg auf 93,6 kg, entsprechend einer mittleren Gewichtsabnahme von 9,9 kg. Das Übergewicht nach BROCA nahm von 36,5 kg oder 52,8 % auf 26,6 kg oder 38,o % ab. Bei den Nicht-Diabetikern betrug die mittlere Behandlungsdauer 27,4 Tage, es ergibt sich für diese Gruppe eine mittlere tägliche Gewichtsabnahme von 361 g (vgl.Tab.1o).

Zur Veranschaulichung der Gewichtsentwicklung jedes einzelnen Patienten sind die Abbildungen 11 bis 22 beigefügt, die den Verlauf des Körpergewichts unter der modifizierten Null-Diät darstellen. Daneben ist aus den Abbildungen auch die Entwicklung des prozentualen Übergewichts gemäß MLIC-Tabellen zu entnehmen. Innerhalb der Gruppen der Diabetiker und der Nicht-Diabetiker sind die Abbildungen in der Reihenfolge der Behandlungsdauer geordnet, die Gewichtskurven der Diabetiker sind durch den Zusatz NIDD (= non-insulin-dependent diabetes mellitus) gekennzeichnet. Aus vielen Verlaufskurven wird deutlich, daß es trotz der stationär kontrollierten, konsequenten Fastenbehandlung und einer insgesamt guten Gewichtsabnahme zwischenzeitlich zur kurzfristigen Stagnation und Erhöhung des Körpergewichts kommen kann. Dies ist wahrscheinlich auf eine passagere Wasserretention zurückzuführen (GRIES u. Mitarb., 1976,S.177).

Die beiden folgenden Abbildungen veranschaulichen die Entwicklung der mittleren täglichen Gewichtsabnahme in der Gruppe der Diabetiker (Abb.23) und in der Gruppe der Nicht-Diabetiker (Abb.24) im Laufe von 2o MODIFAST^{R}-Behandlungstagen. Es wird deutlich, daß erwartungsgemäß die Gewichtsabnahme während der ersten Behandlungstage am ausgeprägtesten ist.

3.3.2. Patientenakzeptanz und Hungergefühl

Geschmacklich wurde das mit kaltem oder warmem Wasser zubereitete MODIFAST^{R}-Getränk in der Regel von den Übergewichtigen akzeptiert. Dabei bezeichneten vier Teilnehmer die zur Verfügung stehenden Geschmacksrichtungen als gleich gut annehmbar, sechs zogen die Varianten "Vanille" oder "Kaffee" der Variante "Orange" vor. Lediglich zwei Patientinnen konnten alle Sorten nur mit großer Überwindung zu sich nehmen; bei einer dieser beiden Nicht-Diabetikerinnen entwickelte sich schließlich eine unbeherrschbare Abneigung mit Übelkeit und Brechreiz, so daß die Patientin auf eigenen Wunsch nach 1o Tagen modifizierter Null-Diät die Behandlung beendete und ihre Gewichtsreduktion durch 27-tägiges reines Wasserfasten fortsetzte. Während der ersten Tage der MODIFAST^{R}-Einnahme hatte diese Patientin einen außergewöhnlich drastischen Gewichtsverlust, wobei die tägliche Abnahme häufig 1 kg übertraf und sich im Mittel eine Gewichtsreduktion von 92o g/Tag ergab.

Das Hungergefühl verschwand unter dem modifizierten Fasten bei den meisten Teilnehmern bereits nach wenigen Behandlungstagen, im Mittel nach dem zweiten oder dritten Tag. Während einige Probanden schon vom ersten Tag an kein Bedürfnis nach weiterer Nahrungszufuhr verspürten, gaben zwei Patienten, beide Diabetiker, für die gesamte Zeit der Therapie gleichbleibend starken Hunger an. Viele Patienten fühlten sich in den ersten Tagen der MODIFAST^{R}-Behandlung von lebhaften Gedanken und Träumen um die Thematik des Essens bedrängt.

3.3.3. Nebenerscheinungen

Nebenwirkungen der Therapie mit MODIFAST^{R} waren: Durchfall, orthostatische Beschwerden und Einschränkung der körperlichen und geistigen Leistungsfähigkeit.

Eine körperliche Leistungseinschränkung wurde von neun der Übergewichtigen in Form von Mattigkeit, Kraftlosigkeit,

Abgeschlagenheit und rascher Ermüdbarkeit angegeben und stellt damit die häufigste Nebenwirkung dar. Nach ihrem eigenen Urteil nahmen zwei Patienten bei sich zusätzlich eine geistige Leistungseinschränkung wahr, dies drückte sich nach ihren Angaben in verminderter Konzentration beim Lesen und Sprechen aus. Durchfall trat in fünf Fällen während der ersten Behandlungstage auf, orthostatische Beschwerden in zwei Fällen, eine medikamentöse Therapie wurde jedoch nicht erforderlich. Von je einem Patienten wurden Kopfdruck, Sodbrennen, Magenbeschwerden und Nervosität angegeben.

Die genannten Nebenerscheinungen stellten sich meist zu Beginn der MODIFAST^{R}-Therapie ein und wurden von Diabetikern und Nicht-Diabetikern gleich häufig beobachtet. Die Nebenerscheinungen verschwanden in der Regel unter Fortdauer der Behandlung, weshalb die Mehrzahl der Patienten bei Befragung ihr Befinden unter modifizierter Null-Diät als insgesamt gut beurteilte.

3.3.4. Blutdruck

Unter der MODIFAST^{R}-Behandlung verringerte sich der mittlere systolische Blutdruck bei den Diabetikern um etwa 25 mmHg, bei den Nicht-Diabetikern um etwa 2o mmHg, wobei die Diabetiker einen höheren Ausgangswert zeigten. Bei vier Diabetikern und einem Nicht-Diabetiker lag zu Beginn der Studie ein systolischer Blutdruck von 16o mmHg und darüber vor, am Ende der MODIFAST^{R}-Behandlung lagen die Werte bei allen Patienten unter 16o mmHg. Der mittlere diastolische Blutdruck verringerte sich bei den Diabetikern um etwa 2o mmHg und bei den Nicht-Diabetikern um etwa 1o mmHg (vgl.Tab.11/Tab.12).

3.3.5. Blutglukose

Bei sieben der zwölf Übergewichtigen lag ein nichtinsulinbedürftiger Diabetes mellitus vor, der vor der

Durchführung des modifizierten Fastens zusätzlich zur Diätbehandlung die Gabe von Sulfonylharnstoffen erforderlich machte. Die Diabetiker zeigten vor der MODIFAST^{R}-Therapie einen mittleren Nüchtern-Blutzucker von 2o5 mg/dl. Unter der modifizierten Null-Diät kam es bei ihnen, abgesehen von einer Ausnahme, zu einer wesentlichen Verringerung des Nüchtern-Blutzuckers und der Blutglukose-Werte im Tagesprofil; bei allen Probanden konnte auf die Gabe oraler Antidiabetika verzichtet werden. Der Urin war fast immer glukosefrei. Nach zwei Wochen modifizierten Fastens betrug der mittlere Nüchtern-Blutzucker 99 mg/dl, der mittlere Maximalwert im Tagesprofil 116 mg/dl (vgl.Tab.13). Die zur weiteren ambulanten Gewichtsreduktion vorgesehene Diät (1ooo bis 12oo Kcal/Tag) ermöglichte bei drei Diabetikern eine Senkung der vor der MODIFAST^{R}-Therapie notwendigen Sulfonylharnstoff-Dosis. Bei drei weiteren Diabetikern wurde nach der MODIFAST^{R}-Behandlung eine orale Antidiabetika-Therapie überflüssig. Bei einer Patientin war die Gabe von 15 mg Glibenclamid/Tag weiterhin erforderlich.

Auch die fünf Nicht-Diabetiker zeigten eine Verringerung der Blutglukose-Werte im Tagesprofil. Ihr Nüchtern-Blutzucker lag zu Beginn des modifizierten Fastens im Mittel bei 81 mg/dl, am Ende der dritten MODIFAST^{R}-Behandlungswoche bei 64 mg/dl (vgl.Tab.14).

3.3.6. Weitere Laborwerte

Während der klinischen Erprobung von MODIFAST^{R} veränderten sich die Parameter des Säure-Basen-Haushalt bei den Nicht-Diabetikern in stärkerem Maße als bei den Diabetikern. In Relation zu den Ausgangswerten kam es zu einer Verschiebung der Werte in Richtung einer azidotischen Stoffwechsellage (vgl.Tab.15/Tab.16). Bei allen Teilnehmern trat erwartungsgemäß eine Hungerketose auf. Die halbquantitativ bestimmte Ausscheidung von Ketonkörpern im Urin schwankte dabei in der Regel zwischen "positiv" und "stark positiv", vorübergehend wurde bei einigen Patienten das Ergebnis "sehr stark positiv" oder "negativ" beobachtet (vgl.Tab.17/Tab.18).

Die Konzentration der Harnsäure im Serum stieg ebenfalls erwartungsgemäß an. Vor Beginn des modifizierten Fastens betrug die durchschnittliche Harnsäure-Konzentration bei den Diabetikern 5,9 mg/dl, nach einwöchiger Behandlung mit MODIFAST^{R} 7,3 mg/dl. Bei den Nicht-Diabetikern stieg der Harnsäure-Spiegel während dieser Zeit von 6,6 mg/dl auf 8,5 mg/dl. Vier Diabetiker und alle fünf Nicht-Diabetiker wurden mit Urikostatika bzw. Urikosurika behandelt, am Ende der MODIFAST^{R}-Therapie lag die durchschnittliche Konzentration bei den Diabetikern bei 5,o mg/dl und bei den Nicht-Diabetikern bei 3,4 mg/dl (vgl.Tab.17/Tab.18).

Im Mittel änderte sich der Wert des Serum-Kalium unter MODIFAST^{R} kaum, jedoch machte eine beginnende Hypokaliämie bei drei Diabetikern eine orale Gabe von Kaliumsalzen erforderlich. Konzentrationsänderungen von Natrium und Kalzium im Serum wurden nicht beobachtet (vgl.Tab.17/Tab.18).

Die Cholesterin- und Triglyzerid-Werte im Serum zeigten während des modifizierten Fastens eine deutliche Abnahme. Bei den Diabetikern verringerte sich die durchschnittliche Cholesterin-Konzentration von 243 mg/dl auf 211 mg/dl, die Triglyzerid-Konzentration von 2o4 mg/dl auf 143 mg/dl (vgl.Tab.17/Tab.18).

Das Gesamt-Eiweiß im Serum zeigte unter der MODIFAST^{R}-Behandlung kaum Veränderungen bei den Diabetikern, bei den Nicht-Diabetikern sogar einen leichten Konzentrationsanstieg. In beiden Gruppen erhöhte sich der relative Albumin-Anteil, während die mittlere Konzentration des Transferrin bei den Diabetikern von 3o3 mg/dl auf 237 mg/dl und bei den Nicht-Diabetikern von 259 mg/dl auf 212 mg/dl abfiel. Gleichzeitig zeigte sich eine Abnahme des durchschnittlichen Eisen-Spiegels bei Diabetikern und Nicht-Diabetikern (vgl.Tab.19/Tab.2o).

Bei beiden Patientengruppen wurde eine geringfügige Erhöhung der mittleren Konzentration des Serum-Kreatinin von etwa o,8 mg/dl auf etwa 1 mg/dl beobachtet, dagegen ein Abfall der Harnstoff-Konzentration (vgl.Tab.19/Tab.2o).

Bei vier Diabetikern und zwei Nicht-Diabetikern kam es unter MODIFAST^{R} zu einem leichten Anstieg der Transaminasen-Aktivitäten, fünf Teilnehmer zeigten keine Auf-

fälligkeiten. Bei einer Diabetikerin, bei der vor Beginn der Studie eine deutliche Transaminasen-Erhöhung vorlag, kam es zu einer Normalisierung der Werte unter der modifizierten Null-Diät. Der Bilirubin-Spiegel nahm bei allen Patienten geringfügig ab, bei den Diabetikern kam es auch zu einem Abfall der alkalischen Phosphatase (vgl.Tab.21/ Tab.22).

Unter der MODIFAST^{R}-Behandlung wurde nur eine leichte Verringerung des Thyroxin-Spiegels beobachtet, wogegen die Abnahme der Trijodthyronin-Konzentration deutlich war: Bei den Diabetikern von 159 ng/dl auf 88 ng/dl, bei den Nicht-Diabetikern von 161 ng/dl auf 11o ng/dl (vgl.Tab.21/ Tab.22).

3.3.7. Langzeitergebnisse

Der therapeutische Wert von MODIFAST^{R} muß letztlich, ungeachtet einer kurzzeitigen Gewichtsabnahme, am langfristig erreichbaren Erfolg gemessen werden. Sechs Monate nach Behandlungsabschluß konnten wir einen Teil der Patienten ambulant nachuntersuchen, alle übrigen Patienten wurden schriftlich zu ihrem aktuellen Gewichts- und Diätverhalten befragt. Wegen der schlechten Resonanz auf unsere Fragebogenaktion lagen uns lediglich von sechs ehemaligen Teilnehmern der Studie auswertbare Ergebnisse vor.

Es zeigte sich, daß bei diesen Patienten in der Mehrzahl der Fälle das Eßverhalten weiterhin gestört war. Von den überprüften Probanden hatten die Nicht-Diabetiker ihr Entlassungsgewicht eher gehalten als die Diabetiker, jedoch gaben letztere an, sich streng nach ihrem Diätplan zu richten. Drei der Nachuntersuchten hatten sogar das vor der MODIFAST^{R}-Behandlung gemessene Ausgangsgewicht bereits wieder erreicht oder überschritten.

3.4. DISKUSSION

Die bei der klinischen Erprobung von MODIFAST^{R} von den Teilnehmern (11 Frauen, 1 Mann) erzielte durchschnittliche tägliche Gewichtsabnahme entspricht mit 363 g annähernd den nach der Literatur zu erwartenden Werten. Diese liegen, wie bereits aufgeführt, für Frauen bei reinem Wasserfasten zwischen 350 und 450 g/Tag und bei modifiziertem Fasten um 390 g/Tag.

Die beim totalen Fasten beschriebenen Nebenwirkungen traten im wesentlichen ebenfalls bei den mit MODIFAST^{R} behandelten Patienten auf, wenn auch teilweise in nur geringer Ausprägung. Eine Senkung des Blutzuckers, der Lipid-Werte im Serum und des arteriellen Blutdrucks ist bei Adipösen häufig ein erwünschter Effekt, in zwei der untersuchten Fälle traten allerdings orthostatische Beschwerden auf. Es kam unter MODIFAST^{R} nicht zu einer Verminderung des Gesamt-Eiweiß im Serum oder des relativen Albumin-Anteils. Der Abfall des Transferrin-Spiegels innerhalb des physiologischen Bereichs entspricht den Befunden von FATEH-MOGHADAM u. Mitarb. (1976), ebenfalls blieb eine Verringerung des Serum-Eisens innerhalb des physiologischen Bereichs. Die Abnahme des Trijodthyronin-Spiegels ist eine weitere Nebenerscheinung von Fastenkuren, wobei offen ist, ob dies als Ausdruck einer hypothyreoten Stoffwechsellage zu werten ist (SCRIBA u. HOFMANN,1976; MARLISS,1978).

Bei einzelnen Patienten kam es zu einem leichten Transaminasen-Anstieg, wie er auch beim totalen Fasten beschrieben wird. Der leichte Anstieg des Serum-Kreatinin führte nicht in pathologische Bereiche, er steht aber im Gegensatz zu den von DITSCHUNEIT u. Mitarb. (1979; s.S.20) gefundenen Ergebnissen. Der Kreatinin-Anstieg könnte bei dem gleichzeitig beobachteten Abfall der Harnstoff-Konzentration im Serum eher auf einen vermehrten Katabolismus körpereigener Muskelproteine unter der Fastenbehandlung als auf eine Einschränkung der Nierenfunktion zurückzuführen sein.

Hyperurikämie und Hypokaliämie gehören ebenfalls zu den charakteristischen Nebenwirkungen des Fastens, sie bedürfen aufgrund ihrer möglichen Gefährdung des Patienten einer engen laborchemischen Kontrolle besonders zu Beginn der Behandlung.

Eine durch vermehrten Ketonkörperanfall bedingte Hyperurikämie machte bei drei Viertel der Probanden eine medikamentöse Harnsäuresenkung erforderlich, in drei Fällen wurden Werte über 1o mg/dl erreicht. Durch die sofort eingeleitete Behandlung konnten die Harnsäure-Spiegel jedoch wieder auf Normalwerte gesenkt werden. Mögliche Komplikationen erhöhter Harnsäure-Spiegel wie die Auslösung eines Gichtanfalls bei entsprechender Disposition oder eine Nierenschädigung durch Ablagerung von Harnsäurekristallen (ZÜRCHER u. Mitarb.,1977) wurden bei unseren Patienten nicht beobachtet.

Obwohl die Konzentration des Serum-Kalium im Mittel fast unverändert blieb, war wegen einer beginnenden Hypokaliämie in drei der untersuchten Fälle die orale Gabe von Kaliumsalzen erforderlich. Die individuell sehr unterschiedlich ausgeprägte und daher nicht vorhersehbare Erscheinung der Hypokaliämie, die von DITSCHUNEIT u. Mitarb. (1979) auf einen reaktiven Hyperaldosteronismus bei unzureichender Trinkmenge zurückgeführt wird, kann durch Auslösung einer Extrasystolie oder heterotopen Tachykardie im Extremfall eine vitale Gefährdung des Patienten darstellen. Bei unseren Patienten traten diese Komplikationen nicht auf.

Die von DITSCHUNEIT u. Mitarb. (1979) propagierte ambulante Durchführung der Null-Diät und ihrer modifizierten Formen wird von uns abgelehnt, da nach unserer Meinung die obengenannten Komplikationen wie eine uratbedingte Nierenschädigung, das plötzliche Versagen der orthostatischen Regulation und vor allem die Gefahr einer Herzrhythmusstörung eine engmaschige ärztliche Kontrolle und unter Umständen rasche Therapiemaßnahmen erfordern. Dies und die Kontrolle einer ausreichenden Flüssigkeitszufuhr halten wir bei einer ambulanten Durchführung nicht für gewährleistet.

Geschmacklich wurde das Präparat MODIFAST^{R} in zwei

Fällen ausgesprochen negativ bewertet, allerdings war nach längerer Behandlungsdauer auch bei weiteren Patienten ein gewisser Überdruß bemerkbar. Das Hungergefühl, das in der Regel nach wenigen Tagen verschwand, führte nicht zu einer Einschränkung der Motivation zur Teilnahme.

Als häufigste subjektive Nebenerscheinung wurde von den mit MODIFAST^{R} behandelten Patienten eine körperliche Leistungseinschränkung in Form von Schwäche- oder Müdigkeitsgefühl angegeben, wie sie auch beim totalen Fasten oft beobachtet wird. Nach unseren Erfahrungen mit dem kompletten Wasserfasten (ein exaktes Vergleichskollektiv kann nicht zur Verfügung gestellt werden) haben wir jedoch den Eindruck gewonnen, daß die subjektive Leistungseinschränkung unter modifizierter Null-Diät weniger stark ausgeprägt war.

Problematisch bleibt wie beim reinen Wasserfasten auch bei der Anwendung von MODIFAST^{R} der Langzeiterfolg der Gewichtsreduktion, häufig weisen erneute Gewichtszunahmen nach Beendigung des modifizierten Fastens auf das Fortbestehen eines gestörten Eßverhaltens hin. Da die stationäre Behandlung zur Gewichtsreduktion sowohl für den Patienten als auch für die therapierende Institution mit erheblichem Zeit- und Kostenaufwand verbunden ist, bleiben die Ergebnisse insgesamt oft unbefriedigend. Es stellt sich also die schwerwiegende Frage nach der Auswahl "geeigneter" Patienten für diese Art der Gewichtsreduktion.

Inwieweit bestimmte Persönlichkeitsmerkmale für einen langfristigen Erfolg oder Mißerfolg verantwortlich zu machen sind, ist im Rahmen unserer Untersuchungen nicht zu klären. In einer prospektiven Studie stellten jedoch BÖCK u. Mitarb. (1978) mit Hilfe zweier standardisierter psychologischer Testverfahren keine Unterschiede bezüglich der Charakterstruktur bei guten oder schlechten Langzeitergebnissen fest; ebensowenig können, wie schon erwähnt, Alter oder Geschlecht eine Entscheidungshilfe für die Auswahl geeigneter Patienten geben. Lediglich bei relativ hohem Ausgangsgewicht sind nach BÖCK u. Mitarb. die Chancen für einen dauerhaften Erfolg statistisch gesehen etwas besser, allerdings soll bei Fettsuchtformen mit mehr als 1oo-%iger Überschreitung des Idealgewichts eine Fastenkur oft schlecht vertragen

werden (DITSCHUNEIT u. Mitarb.,1979). Somit sind dem behandelnden Arzt von Seiten der Persönlichkeit seiner Patienten zunächst kaum Hilfen für eine Auswahl an die Hand gegeben.

Statt dessen lassen aber einige Indikationen die Therapie mit einer modifizierten Null-Diät unter Umständen sinnvoll erscheinen. Solche Indikationen sind:

1) Der Wunsch nach einer raschen stationären Verringerung des Körpergewichts, z.B. vor einer notwendigen Operation zur Entlastung des Kreislaufs und Senkung des Operationsrisikos.

2) Der Versuch einer Besserung der diabetischen Stoffwechsellage durch Gewichtsreduktion bei Diabetikern vom Erwachsenentyp mit drohendem Sekundärversagen oraler Antidiabetika. Bei den Diabetikern, die an der Studie teilgenommen haben, war für einen längeren Zeitraum eine Verbesserung der diabetischen Stoffwechsellage deutlich. Bei erneuter Gewichtszunahme zeigte sich jedoch kein anhaltender Effekt.

Grundsätzlich läßt sich MODIFAST^{R} nach unseren Erfahrungen bei nicht-insulinbedürftigen Diabetikern anwenden, dabei sind die Blutglukose-Werte engmaschig zu kontrollieren und die gleichen Kontraindikationen (s.S.21) wie bei Nicht-Diabetikern zu beachten. Nebenerscheinungen unter der Behandlung traten bei Diabetikern nicht häufiger auf als bei Nicht-Diabetikern.

3) Schließlich könnte auch bei anderen Folgekrankheiten der Adipositas, die den Übergewichtigen in seinem körperlichen Befinden beeinträchtigen oder zu objektiven Dekompensationserscheinungen führen, die stationäre Anwendung einer modifizierten Null-Diät in Erwägung gezogen werden, z.B. bei gleichzeitig bestehender Hypertonie mit nachfolgender Linksherzinsuffizienz und Dyspnoe oder bei Leberzellverfettung mit gastrointestinalen Beschwerden.

4. GESAMT-DISKUSSION

Nach den Ergebnissen der klinischen Erprobung des Appetitzüglers RO 10-8885 ist die wirksame Unterstützung einer Fettsuchtbehandlung mit dieser Substanz in der empfohlenen Dosierung von 12o mg/Tag nicht möglich.

Andere, bereits im Handel befindliche Anorektika verfügen zwar, wie einleitend dargestellt, über eine bessere Wirksamkeit, jedoch müssen bei ihrer Anwendung häufig Nebenwirkungen in Kauf genommen werden. Laut BRAY (1979) und BERCHTOLD u. Mitarb. (198o) gibt es bisher keine nachweislich wirksame und gleichzeitig unschädliche medikamentöse Therapie der Adipositas. BRAY u. GREENWAY (1976) sind allerdings der Meinung, daß eine derartige "sichere und effektive Behandlungsform der Fettsucht aus dem pharmakologischen Bereich kommen wird", etwa in Form des (-)-Hydroxyzitrat oder solcher Stoffe, die eine Glukoseresorption in der Darmschleimhaut blockieren. Dagegen setzte BLOOM (1959) bereits vor zwei Jahrzehnten seine Auffassung, ein dauerhafter Zugang zur Adipositasproblematik könne nur durch eine Erziehung zum vernünftigen Eßverhalten geschaffen werden, "denn der Gebrauch von Appetitzüglern, künstlichen Füllstoffen, Tranquilizern und metabolischen Stimulantien dient nur der psychologischen Stützung und läßt den Patienten nach dem Absetzen so abhängig zurück wie vor der Behandlung". Entsprechend kritisch wird heute der Indikationsbereich der Anorektika abgegrenzt. Wie oben aufgeführt, sollen sie nur kurzfristig und bei gleichzeitiger diätetischer Einschränkung und Schulung angewendet werden. Die Aussicht einer dauerhaften Lösung des Fettsuchtproblems durch medikamentöse Maßnahmen muß fraglich erscheinen angesichts der Tatsache, daß viele Übergewichtige kein subjektives Krankheitsgefühl haben und darum wahrscheinlich selbst bei guter Verträglichkeit eines Pharmakons nicht bereit wären, dieses längerfristig oder - bei fehlender Korrektur

ihres Eßverhaltens - eventuell ein Leben lang einzunehmen.

Eine Erziehung zum besseren Eßverhalten versprach sich BLOOM (1959) von der Einführung der Null-Diät. Betrachtet man aber die in der Literatur beschriebenen und nach der klinischen Erprobung des modifizierten Fastens erzielten Langzeitergebnisse, so ist nur ein kleiner Teil der Patienten, die an einer Fastenbehandlung teilgenommen haben, in der Lage, sein rasch vermindertes Körpergewicht auf Dauer zu halten oder weiter zu reduzieren. Den meisten Patienten gelingt es nicht, im Anschluß an das Fasten konsequent eine Reduktionsdiät zu befolgen. Eine routinemäßige Anwendung der Null-Diät oder ihrer modifizierten Formen ist weder aus medizinischen noch aus finanziellen Gründen indiziert.

Die Vorteile des modifizierten Fastens (z.B. mit MODIFAST^{R}) gegenüber dem reinen Wasserfasten werden von DITSCHUNEIT u. Mitarb. (1979) unter anderem folgendermaßen beschrieben:

1) Stoffwechselveränderungen, insbesondere der unvermeidbare Harnsäureanstieg, sind weniger stark ausgeprägt.

2) Die Eiweißbilanz bleibt weitgehend ausgeglichen.

3) Leistungsfähigkeit und Allgemeinbefinden der Patienten sind deutlich weniger eingeschränkt.

4) Die Verabreichung eines Nährstoffpräparats wie beispielsweise MODIFAST^{R} vermittelt den Fastenden das Gefühl einer tatsächlichen Behandlung und nimmt ihnen die Angst vor bleibenden Gesundheitsschäden.

Die von DITSCHUNEIT u. Mitarb. (1979) empfohlene ambulante Durchführung des modifizierten Fastens muß sehr kritisch beurteilt werden, in unserer Studie wurde MODIFAST^{R} wegen der erwähnten Risiken (s.S.59) nur stationär erprobt. Entscheidende Vorteile gegenüber dem reinen Wasserfasten konnten wir nicht feststellen. Der Indikationsbereich beider Formen der Gewichtsreduktion (Wasserfasten - modifiziertes Fasten) ist gering (s.S.61); nur in ausgewählten Fällen kann der Versuch sinnvoll sein, durch eine Periode des stationären Fastens den entscheidenden Anstoß zur Gewichtsreduktion zu geben oder wenigstens vorübergehend eine rasche Gewichtsabnahme zu erreichen.

Bestehen bleibt die Frage nach einer wirksamen, langfristig erfolgreichen und in größerem Umfang durchführbaren Therapie der Adipositas. Besonders der langfristige Erfolg ist bei den von uns erprobten Methoden der Gewichtsreduktion wie auch bei den meisten anderen bekannten Verfahren problematisch.

Obwohl die Verordnung einer Diät in den meisten Fällen nicht den erwünschten Erfolg einer Gewichtsabnahme erbringt, muß die diätetische Nahrungsbeschränkung sicherlich als Grundlage jeglicher Fettsuchtbehandlung angesehen werden; ein Ansatz, auf den besonders auch der praktizierende Arzt, der sich mit der Problematik des Übergewichts permanent befassen muß, zunächst angewiesen ist. Von verschiedenen Autoren sind dafür Reduktionsdiäten mit zum Teil sehr unterschiedlicher Zusammensetzung entwickelt worden, jedoch warnen LAUBE u. PFEIFFER (1978) vor einer Überbewertung der Bedeutung bestimmter Nährstoffrelationen. Ähnlich sah bereits FEINSTEIN (1960) die Wirksamkeit der Fülle neu vorgestellter Diäten vor allem in der Tatsache des "Neuseins" begründet, die bei Ärzten und Übergewichtigen kurzzeitig vermehrte Aktivität und Hoffnung auslöst, und er kam zu der Aussage: "Das Problem ist nicht das Fehlen adäquater Diäten, sondern die Unfähigkeit des Patienten, das Programm einzuhalten". Wie STUNKARD u. McLAREN-HUME (1959) beurteilte er die Fettsucht als komplexe Erkrankung, die vom Arzt eine vermehrte Betrachtung der Gesamtpersönlichkeit des Patienten und der therapeutischen Beziehung fordert und weniger strenge Ergebenheit gegenüber bestimmten Kostformen und Arzneimitteln.

Einer Einbeziehung der Gesamtpersönlichkeit des Fettsüchtigen in die Betrachtung versucht der psychotherapeutische Ansatz gerecht zu werden. Allerdings sind die langfristigen Erfolge einer verhaltenstherapeutischen Behandlung oder einer Betreuung in Selbsthilfegruppen oft ebenfalls enttäuschend.

Weitergehende Fortschritte versprechen sich GROMUS u. Mitarb. (1978) von der interdisziplinär ausgerichteten Vorgehensweise. Die Autoren haben zwölf ambulante, übergewichtige Patienten in wöchentlich stattfindenden Gruppen-

sitzungen von zwei verhaltenstherapeutisch orientierten Medizinpsychologen sowie einer Diätassistentin oder einem Arzt betreuen lassen. Neben der interdisziplinären Zusammenarbeit, die vom Therapeuten-Team als recht positiv erlebt wurde, sind bei dieser Studie weitere neue Ansätze verwirklicht worden. Dazu gehörte, den Partner der Betroffenen von Anfang an in die therapeutischen Bemühungen zu integrieren und außer theoretischem auch praktisches Wissen zu vermitteln, beispielsweise durch das Zubereiten kalorienssparender Mahlzeiten an drei Kochabenden. Als langfristiges Ziel wird die Erarbeitung eines ökonomischen Modells zur ambulanten Versorgung Übergewichtiger angestrebt. Nach 25 Gruppensitzungen hatten die Patienten im Mittel 14,9 kg Gewicht verloren; knapp sechs Monate nach Therapieende lag das - leider nur telefonisch ermittelte - Körpergewicht immer noch durchschnittlich 12,7 kg unter dem Ausgangsgewicht vor Beginn der Therapie. Vorbehaltlich einer geplanten Objektivierung dieser Daten wäre somit bei diesem relativ kleinen Patientenkollektiv ein guter Langzeiterfolg erzielt.

Auch BERCHTOLD u. Mitarb. (1980) versuchen, die langfristigen Erfolge der Fettsuchtbehandlung durch ein integriertes Therapiemodell zu verbessern. In einer speziellen Übergewichtigen-Ambulanz werden auf der Grundlage einer 1000-Kcal-Mischkost eine intensive Diätberatung, Gruppen- und Einzelpsychotherapie, körperliche Aktivierung und gegebenenfalls Physiotherapie zu einem Behandlungsprogramm kombiniert.

Eine derartige, interdisziplinäre Therapie steht bisher allerdings nur wenigen Adipösen zur Verfügung. Jedoch hat der praktizierende Arzt, in dessen Händen die Betreuung der meisten Übergewichtigen liegt, oft gleichfalls einen guten Einblick in die Persönlichkeit und Lebensgewohnheiten seines Patienten und kann daher die Therapie individuell ausgerichtet gestalten. Nach den Erfahrungen, die wir während unserer beiden Studien gewonnen haben, kommt dabei in jedem Fall einer engmaschigen Führung sowie einem konsequenten Anspornen und Aufmuntern der häufig depressiv gestimmten und Ich-schwachen Adipösen besondere Bedeutung zu. Dennoch

wird sicherlich nur einigen Patienten eine dauerhafte Einhaltung ihrer Diät und damit eine langfristige Gewichtsreduktion gelingen. Angesichts der ernsthaften Komplikationen einer ausgeprägten Fettsucht muß ihre Behandlung aber immer wieder angestrebt werden.

Eine weitere, noch zu wenig beachtete Möglichkeit ärztlicher Einflußnahme liegt wie bei anderen Erkrankungen in der Prävention. Nach GORDON u. KANNEL (1976) wäre es für die Eindämmung der Fettsuchtproblematik sehr hilfreich, wenn bereits die ersten Anzeichen einer Gewichtszunahme im Erwachsenenalter ein intensives therapeutisches Bemühen auslösen würden, da mit einem längeren Bestehen des Übergewichts aufgrund verschiedener, noch nicht völlig geklärter Umstellungen der Homöostase die Chancen einer erfolgreichen Behandlung immer weiter schwinden. Konsequenterweise ist deshalb der Prävention der kindlichen Adipositas mit ihrer Fettzellhyperplasie besondere Beachtung zu schenken (HOWARD,1976), wobei Ärzte und Medien bisher nur begrenzte Fortschritte verzeichnen können. So gelang es, das frühere Idealbild vom runden, pausbackigen, möglichst früh zusätzlich ernährten Säugling teilweise zu korrigieren, dagegen stellt die häufige Verknüpfung von Lob und emotionaler Zuwendung einerseits mit der gleichzeitigen Gabe von Süßigkeiten andererseits sicherlich eine nur sehr schwer beeinflußbare Verhaltensweise dar. Eine stärkere Beachtung des präventiven Aspektes, besonders während der Kindheit und der Phase des Heranwachsens, wäre zur Verminderung der Erkrankungsinzidenz der Adipositas sicher wünschenswert. Einer Prävention der Fettsucht in allen Altersklassen könnte es zudem dienlich sein, einer vermehrten körperlichen Aktivität im alltäglichen Leben noch mehr Bedeutung beizumessen.

Betrachtet man abschließend die Bedingungen der Fettsucht noch einmal unter dem soziologischen Aspekt, so besteht laut PFLANZ (1963) in unserer Kultur eine ambivalente und konflikthafte Einstellung zu den Übergewichtigen. Der Autor zeigt in diesem Zusammenhang das Problem auf, "daß einerseits starke Strömungen das Schlankheitsideal herausstellen und in den kulturellen Wertvorstellungen verankern,

daß aber andererseits die Wertvorstellungen der 'Überfluß-Gesellschaft' auch Verhaltensweisen hochschätzen, die letztlich zu Fettansatz führen müssen". Eine Erörterung der sich hieraus ergebenden komplexen Frage nach den gesellschaftlich bedingten Möglichkeiten und Grenzen ärztlichen Handelns geht über den Rahmen dieser Arbeit hinaus.

5. ZUSAMMENFASSUNG

An Hand zweier klinischer Studien, Erprobung des Appetitzüglers RO 10-8885 und Erprobung der stationären Anwendung einer modifizierten Null-Diät mit MODIFAST^{R}, wird der Frage nachgegangen, inwieweit diese beiden Ansätze zur Fettsuchtbehandlung hinsichtlich ihrer Wirksamkeit, ihrer Nebenerscheinungen und ihrer langfristigen Erfolge zu einer befriedigenden Therapie beitragen können.

Der Appetitzügler RO 10-8885, ein Isoindol-Derivat, wurde im Doppelblindversuch vom Typ "cross-over" über eine Dauer von 16 Wochen an zwölf ambulant betreuten Übergewichtigen erprobt. Dabei fand in 14-tägigen Abständen eine ärztliche Beratung und Untersuchung sowie die Bestimmung wichtiger Laborparameter statt. Die erreichte Gewichtsabnahme war enttäuschend, in der empfohlenen Dosierung von 12o mg/Tag kann RO 10-8885 eine Adipositastherapie nicht sinnvoll unterstützen.

Mit MODIFAST^{R}, einer modifizierten Form der Null-Diät, werden pro Tag insgesamt 24o Kcal (33 g Protein, 25,5 g Kohlenhydrate) zugeführt. Bei einer mittleren Behandlungsdauer von 22,6 Tagen erreichten zwölf Übergewichtige, die unter stationärer Kontrolle MODIFAST^{R} erhielten, bei relativ guter Verträglichkeit des Präparats eine durchschnittliche Gewichtsabnahme von 8,2 kg, entsprechend 363 g/Tag. Die Therapie bedarf der stationären Überwachung, da lebensbedrohliche Komplikationen in der Literatur beschrieben wurden und eine sofortige Therapie erforderlich machen können. Bei den von uns mit MODIFAST^{R} behandelten Patienten traten keine bedeutsamen Zwischenfälle auf. Wegen des finanziellen Aufwandes einer stationären Behandlung und des unbefriedigenden Langzeiterfolgs ist der Indikationsbereich für diese Art der Gewichtsreduktion begrenzt.

Zur Lösung des therapeutisch letztlich immer noch unbewältigten Problems "Fettsucht" können die beiden erprobten Möglichkeiten nicht wesentlich beitragen.

6. TABELLEN

Tabelle 1:

KLINISCHE ERPROBUNG "RO 1O-8885"

ABLAUF DER KLINISCHEN ERPROBUNG

Periode A 8 Wochen	Periode B 8 Wochen
RO 1O-8885 ——	Plazebo
oder	
Plazebo ——	RO 1O-8885

Art der Studie:	doppelt-blind, cross-over
Dauer der Studie:	2 x 8 = 16 Wochen
Patienten-Betreuung:	ambulant, 14-tägige Kontrolle
Dosierung:	3 x 4o mg = 12o mg RO 1O-8885 /Tag ; 3 x 1 Plazebo /Tag

Patienten bei Studienbeginn

Anzahl:	n = 12
Geschlecht:	1o ♀ , 2 ♂
Alter:	49,3 ± 11,3 Jahre (31-66 Jahre)
Diabetes mellitus:	1o Diabetiker (NIDD) 2 Nicht-Diabetiker

Patienten bei Studienende

Anzahl:	n = 8
Geschlecht:	7 ♀ , 1 ♂
Alter:	5o,5 ± 12,1 Jahre (31-66 Jahre)
Diabetes mellitus:	8 Diabetiker (NIDD)

Tabelle 2:

KLINISCHE ERPROBUNG "RO 10-8885"

ERGEBNISSE: GEWICHTSENTWICKLUNG

n=8

(Patienten, die an der kompletten Studie teilgenommen haben)

	RO 10-8885-Periode		Plazebo-Periode	
	Beginn	Ende	Beginn	Ende
Körpergewicht (kg)	86,1 ± 9,3	85,2 ± 8,1	85,6 ± 8,1	85,1 ± 9,4
Übergewicht n. MLIC (kg)	31,6 ± 7,1	3o,7 ± 5,9	31,1 ± 6,o	3o,6 ± 6,8
Übergewicht n. MLIC (%)	58,8 ±15,o	57,1 ±13,4	57,8 ±13,6	56,8 ±14,o
mittlere Gewichtsabnahme (kg) nach 8-wöchiger Behandlung	o,9 ± 2,4		o,5 ± 3,2	

Tabelle 3:

KLINISCHE ERPROBUNG "RO 10-8885"

ERGEBNISSE: KREISLAUFPARAMETER

n=8

(Patienten, die an der kompletten Studie teilgenommen haben)

	RO 10-8885-Periode		Plazebo-Periode	
	Beginn	Ende	Beginn	Ende
Blutdruck (mmHg)				
systolisch	156 ± 23	159 ± 25	158 ± 26	155 ± 27
diastolisch	93 ± 10	91 ± 10	93 ± 9	89 ± 11
Puls (n/min)	79 ± 12	83 ± 13	81 ± 13	78 ± 12

Tabelle 4:

KLINISCHE ERPROBUNG "RO 10-8885"

ERGEBNISSE: LABORWERTE

n=8

(Patienten, die an der kompletten Studie teilgenommen haben)

	RO 10-8885-Periode		Plazebo-Periode	
	Beginn	Ende	Beginn	Ende
Blutzucker (mg/dl)				
8.oo Uhr nüchtern	193 ± 57	214 ± 83	2o6 ± 78	199 ± 81
10.oo Uhr postprandial (n=6)	221 ± 49	257 ±1o1	255 ± 98	242 ± 77
Cholesterin (mg/dl)	249 ± 63	243 ± 74	237 ± 63	229 ± 49
Triglyzeride (mg/dl)	227 ±139	255 ±156	251 ±148	22o ±159
Harnsäure (mg/dl)	6,9 ±4,3	5,4 ±2,3	6,1 ±2,8	6,8 ±4,4
Kreatinin (mg/dl)	o,8 ±o,2	o,8 ±o,2	o,8 ±o,2	o,8 ±o,2

Tabelle 5:

KLINISCHE ERPROBUNG "RO 10-8885"

ERGEBNISSE: LABORWERTE

n=8

(Patienten, die an der kompletten Studie teilgenommen haben)

	RO 10-8885-Periode		Plazebo-Periode	
	Beginn	Ende	Beginn	Ende
SGOT (U/l)	8 ± 2	9 ± 5	8 ± 2	8 ± 3
SGPT (U/l)	17 ± 10	17 ± 11	14 ± 8	14 ± 4
γ-GT (U/l)	21 ± 9	19 ± 8	19 ± 8	16 ± 8
Bilirubin (mg/dl)	0,6 ±0,4	0,7 ±0,4	0,6 ±0,2	0,6 ±0,4
Alk. Phosphatase (U/l)	96 ± 32	105 ± 31	105 ± 31	93 ± 22

Tabelle 6:

KLINISCHE ERPROBUNG "RO 10-8885"

ERGEBNISSE: LABORWERTE

n=8

(Patienten, die an der kompletten Studie teilgenommen haben)

	RO 10-8885-Periode		Plazebo-Periode	
	Beginn	Ende	Beginn	Ende
Hämoglobin (g/dl)	14,7 ± 1,3	15,3 ± 1,1	15,1 ± 1,1	14,7 ± 1,1
Erythrozyten ($1o^6/mm^3$)	4,8 ± o,4	5,o ± o,3	5,o ± o,5	4,8 ± o,5
Leukozyten ($1o^3/mm^3$)	8,3 ± 2,5	8,2 ± 1,8	8,1 ± 1,5	8,1 ± 2,2
Thrombozyten ($1o^3/mm^3$)	254 ± 69	268 ± 83	256 ± 76	267 ± 44

Tabelle 7:

KLINISCHE ERPROBUNG "MODIFAST^{R}"

ZUSAMMENSETZUNG VON MODIFAST^{R}

	Gehalt pro Portion	Gehalt pro Tagesdosis (3 Portionen)	in Prozent
Nährstoffe			
Proteine	11,o g	33,o g	46,8 %
Kohlenhydrate	8,5 g	25,5 g	36,2 %
Lipide	o,233 g	o,7 g	1,o %
Mineralstoffe			
Natrium	o,333 g	1,o g	
Kalium	o,5 g	1,5 g	
Chlorid	o,5 g	1,5 g	
Kalzium	o,267 g	o,8 g	
Magnesium	o,o86 g	o,26o g	
Eisen	o,oo6 g	o,o18 g	
Phosphor	o,267 g	o,8 g	gesamt: 8,4 %
Vitamine und vitaminähnliche Stoffe			
Vitamin A, D, E, K, B_1, B_2, B_6, B_{12}, C; Nicotinamid, Pantothensäure, Folsäure, Cholin, Inosit			gesamt: o,7 %
Unverdauliche Bestandteile			2,9 %
Wasser			4,o %
			loo,o %

Tabelle 8:

KLINISCHE ERPROBUNG "MODIFAST^{R}"

AUFBAU DER KLINISCHEN ERPROBUNG

Art der Studie:	offen
Patienten-Betreuung:	stationär
Dosierung:	3 x 23,5 g = 7o,5 g MODIFAST^{R} /Tag ≙ 3 x 8o Kcal = 24o Kcal /Tag
Anzahl Patienten:	n = 12
Diabetes mellitus:	7 Diabetiker (NIDD) 5 Nicht-Diabetiker

Diabetiker

Anzahl:	n = 7
Geschlecht:	6 ♀ , 1 ♂
Alter:	54,o ± 9,6 Jahre (4o-67 Jahre)
Dauer der MODIFAST^{R}-Therapie:	19,1 ± 1,2 Tage (17-2o Tage)

Nicht-Diabetiker

Anzahl:	n = 5
Geschlecht:	5 ♀
Alter:	27,4 ± 1o,9 Jahre (15-45 Jahre)
Dauer der MODIFAST^{R}-Therapie:	27,4 ± 13,1 Tage (1o-42 Tage)

Tabelle 9:

KLINISCHE ERPROBUNG "MODIFAST^{R}"

ERGEBNISSE: GEWICHTSENTWICKLUNG

Diabetiker, n=7
(mittlere Therapiedauer: 19,1 ± 1,2 Tage)

	bei Therapiebeginn	bei Therapieende
Körpergewicht (kg)	84,3 ± 15,1	77,3 ± 13,4
Übergewicht n. BROCA (kg)	2o,2 ± 8,9	13,2 ± 7,7
Übergewicht n. BROCA (%)	31,6 ± 15,8	21,o ± 1o,5
Übergewicht n. MLIC (kg)	27,7 ± 1o,4	2o,7 ± 9,1
Übergewicht n. MLIC (%)	48,9 ± 19,4	37,1 ± 17,4
Gewichtsabnahme unter MODIFAST^{R} (kg)	7,o ± 1,9	
mittlere tägliche Gewichtsabnahme unter MODIFAST^{R} (g)	366	

Tabelle 1o:

KLINISCHE ERPROBUNG "MODIFAST^{R}"

ERGEBNISSE: GEWICHTSENTWICKLUNG

Nicht-Diabetiker, n=5
(mittlere Therapiedauer: 27,4 ± 13,1 Tage)

	bei Therapiebeginn	bei Therapieende
Körpergewicht (kg)	1o3,5 ± 32,7	93,6 ± 32,8
Übergewicht n. BROCA (kg)	36,5 ± 25,4	26,6 ± 26,1
Übergewicht n. BROCA (%)	52,8 ± 33,2	38,o ± 34,9
Übergewicht n. MLIC (kg)	45,9 ± 27,7	36,o ± 28,2
Übergewicht n. MLIC (%)	77,6 ± 42,3	6o,o ± 44,3

Gewichtsabnahme unter MODIFAST^{R} (kg)	9,9 ± 3,1
mittlere tägliche Gewichtsabnahme unter MODIFAST^{R} (g)	361

Tabelle 11:

KLINISCHE ERPROBUNG "MODIFAST^{R}"

ERGEBNISSE: BLUTDRUCK

Diabetiker	Therapiedauer			
	Vor Therapie	1 Woche	2 Wochen	3 Wochen
	n=7	n=7	n=7	n=7*
Blutdruck (mmHg)				
systolisch	151 ± 22	144 ± 23	126 ± 17	127 ± 11
diastolisch	91 ± 9	85 ± 14	7o ± 6	73 ± 11

* : Davon bei n=5 Diabetikern bereits Reduktionskost im Aufbau.

Tabelle 12:

KLINISCHE ERPROBUNG "MODIFAST^{R}"

ERGEBNISSE: BLUTDRUCK

Nicht-Diabetiker

	Vor Therapie n=5	Therapiedauer 1 Woche n=5	2 Wochen n=4	3 Wochen n=4
Blutdruck (mmHg)				
systolisch	138 ± 21	127 ± 15	113 ± 12	119 ± 6
diastolisch	89 ± 15	83 ± 12	67 ± 8	8o ± o

Tabelle 13:

KLINISCHE ERPROBUNG "MODIFAST^{R}"

ERGEBNISSE: LABORWERTE

Diabetiker	Therapiedauer			
	Vor Therapie n=7*	1 Woche n=7	2 Wochen n=7	3 Wochen n=7**
Blutzucker (mg/dl)				
7.oo Uhr, nüchtern	2o5 ± 54	12o ± 28	99 ± 48	11o ± 37
9.3o Uhr	211 ± 46	158 ± 3o	116 ± 51	124 ± 34
12.3o Uhr	167 ± 44	122 ± 31	92 ± 36	94 ± 36
14.45 Uhr	149 ± 52	112 ± 31	98 ± 33	121 ± 45
17.15 Uhr	132 ± 36	99 ± 19	91 ± 36	1o4 ± 28

* : Bei n=5 Diabetikern unter Einbeziehung der Werte des ersten MODIFAST^{R}-Behandlungstages.

** : Davon bei n=5 Diabetkern bereits Reduktionskost im Aufbau.

Tabelle 14:

KLINISCHE ERPROBUNG "MODIFAST^{R}"

ERGEBNISSE: LABORWERTE

Nicht-Diabetiker

	Therapiedauer			
	Vor Therapie n=5*	1 Woche n=5	2 Wochen n=4	3 Wochen n=4
Blutzucker (mg/dl)				
7.oo Uhr, nüchtern	81 ± 8	63 ± 5	61 ± 11	64 ± 15
9.3o Uhr	72 ± 18	59 ± 7	72 ± 4	69 ± 6
12.3o Uhr	73 ± 7	57 ± 9	56 ± 11	68 ± 7
14.45 Uhr	73 ± 7	67 ± 4	57 ± 3	57 ± 6
17.15 Uhr	77 ± 5	53 ± 11	66 ± 3	61 ± 6

* : Bei n=3 Nicht-Diabetikern unter Einbeziehung der Werte des ersten MODIFAST^{R}-Behandlungstages.

Tabelle 15:

KLINISCHE ERPROBUNG "MODIFAST^{R}"

ERGEBNISSE: LABORWERTE

Diabetiker	Therapiedauer			
	Vor Therapie n=5	1 Woche n=6	2 Wochen n=5	3 Wochen n=4***
Säure-Basen-Haushalt (venös)				
pH-Wert	7,36 ±o,o2*	7,32 ±o,o5	7,34 ±o,o2*	7,35 ±o,o3**
Standardbikarbonat (mäq/l)	26,9 ± 5,9	25,2 ± 3,5	27,2 ± 4,8	29,5 ± 4,6
Basenüberschuß (mäq/l)	o,7 ± 4,8	-1,4 ± 3,8	o,8 ± 3,8	2,7 ± 4,2

* : n=6

** : n=5

*** : Davon bei n=3 (pH-Wert: n=4) Diabetikern bereits Reduktionskost im Aufbau.

Tabelle 16:

KLINISCHE ERPROBUNG "MODIFAST^{R}"

ERGEBNISSE: LABORWERTE

Nicht-Diabetiker

	Therapiedauer			
	Vor Therapie n=3	1 Woche n=3	2 Wochen n=4	3 Wochen n=2
Säure-Basen-Haushalt (venös)				
pH-Wert	7,31 ±o,o8	7,3o ±o,o4	7,23 ±o,o8	7,28 ±o,o8
Standardbikarbonat (mäq/l)	22,2 ± 4,1	21,6 ± 5,3	2o,1 ± 2,9	18,9 ± 2,3
Basenüberschuß (mäq/l)	-3,8 ± 5,o	-4,6 ± 5,5	-7,5 ± 3,7	-7,5 ± 4,1

Tabelle 17:

KLINISCHE ERPROBUNG "MODIFAST^{R}"

ERGEBNISSE: LABORWERTE

Diabetiker	Therapiedauer			
	Vor Therapie n=7	1 Woche n=7	2 Wochen n=7	3 Wochen n=7*
Ketonkörper im Urin (halbquantitativ)	Ø	+/++	+	+
Harnsäure (mg/dl)	5,9 ± 1,6	7,3 ± 2,6	5,3 ± 1,6	5,o ± 1,3
K^{+} (mmol/l)	4,3 ± o,7	4,1 ± o,5	4,3 ± o,4	4,2 ± o,4
Na^{+} (mmol/l)	141 ± 3	138 ± 3	143 ± 4	141 ± 2
Ca^{++} (mmol/l)	2,6 ± o,2	2,6 ± o,2	2,5 ± o,1	2,6 ± o,2
Cholesterin (mg/dl)	243 ± 94	244 ± 125	219 ± 95	211 ± 67
Triglyzeride (mg/dl)	2o4 ± 11o	139 ± 5o	137 ± 49	143 ± 53

* : Davon bei n=5 Diabetikern bereits Reduktionskost im Aufbau.

Tabelle 18:

KLINISCHE ERPROBUNG "MODIFAST^{R}"

ERGEBNISSE: LABORWERTE

Nicht-Diabetiker	Therapiedauer			
	Vor Therapie n=5	1 Woche n=5	2 Wochen n=4	3 Wochen n=4
Ketonkörper im Urin (halbquantitativ)	ø	++	+/++	+
Harnsäure (mg/dl)	6,6 ± o,9	8,5 ± 3,4	5,6 ± 2,9	3,4 ± 1,2
K^{+} (mmol/l)	4,2 ± o,2	4,4 ± o,2	4,4 ± o,2	4,3 ± o,3
Na^{+} (mmol/l)	14o ± 3	139 ± 4	14o ± 3	141 ± 6
Ca^{++} (mmol/l)	2,5 ± o,2	2,4 ± o,1	2,5 ± o,1	2,5 ± o,1
Cholesterin (mg/dl)	185 ± 37	168 ± 31	132 ± 24	147 ± 29
Triglyzeride (mg/dl)	13o ± 62	11o ± 31	91 ± 14	1o3 ± 25

Tabelle 19:

KLINISCHE ERPROBUNG "MODIFAST^{R}"

ERGEBNISSE: LABORWERTE

Diabetiker	Therapiedauer			
	Vor Therapie n=7	1 Woche n=7	2 Wochen n=7	3 Wochen n=7*
Gesamt-Eiweiß (g/dl)	7,3 ± o,7	7,3 ± o,7	7,1 ± o,8	7,3 ± o,5
Albumin (%)	55,6 ± 5,o	57,9 ± 3,9	61,8 ± 4,9	61,3 ± 2,9
Transferrin (mg/dl)	3o3 ± 62	295 ± 52	245 ± 61	237 ± 22
Eisen (µmol/l)	18,5 ± 4,4	14,2 ± 3,8	13,o ± 4,6	12,3 ± 4,5
Kreatinin (mg/dl)	o,8o ±o,23	1,o8 ±o,24	1,o4 ±o,21	1,14 ±o,42
Harnstoff (mg/dl)	34 ± 11	38 ± 23	25 ± 6	23 ± 8

* : Davon bei n=5 Diabetikern bereits Reduktionskost im Aufbau.

Tabelle 2o:

KLINISCHE ERPROBUNG "MODIFAST^{R}"

ERGEBNISSE: LABORWERTE

Nicht-Diabetiker	Therapiedauer			
	Vor Therapie n=5	1 Woche n=5	2 Wochen n=4	3 Wochen n=4
Gesamt-Eiweiß (g/dl)	7,1 ± o,8	7,6 ± o,3	7,4 ± 1,o	7,4 ± o,8
Albumin (%)	57,8 ± 3,o	58,8 ± 4,8	59,o ± 2,4	59,6 ± 3,9
Transferrin (mg/dl)	259 ± 33	248 ± 31	217 ± 43	212 ± 35
Eisen (µmol/l)	23,3 ± 5,o	12,1 ± 2,o	13,2 ± 4,1	12,3 ± 3,6
Kreatinin (mg/dl)	o,78 ±o,1o	o,95 ±o,21	o,83 ±o,12	1,o3 ±o,o8
Harnstoff (mg/dl)	31 ± 6	23 ± 7	17 ± 5	21 ± 4

Tabelle 21:

KLINISCHE ERPROBUNG "MODIFAST^{R}"

ERGEBNISSE: LABORWERTE

Diabetiker

	Vor Therapie n=7	Therapiedauer 1 Woche n=7	2 Wochen n=7	3 Wochen n=7*
SGOT (U/l)	19 ± 25	23 ± 26	16 ± 7	14 ± 5
SGPT (U/l)	39 ± 56	36 ± 43	31 ± 19	23 ± 1o
Bilirubin (mg/dl)	o,6 ± o,2	o,6 ± o,1	o,4 ± o,1	o,5 ± o,1
Alk. Phosphatase (U/l)	112 ± 3o	11o ± 27	92 ± 14	84 ± 12
Trijodthyronin, T3 (ng/dl)	159 ± 41	112 ± 38	111 ± 45	88 ± 16
Thyroxin, T4 (µg/dl)	1o,o ± 2,4	9,9 ± 1,6	9,5 ± o,8	9,6 ± 1,9

* : Davon bei n=5 Diabetikern bereits Reduktionskost im Aufbau.

Tabelle 22:

KLINISCHE ERPROBUNG "MODIFAST^{R}"

ERGEBNISSE: LABORWERTE

Nicht-Diabetiker	Therapiedauer			
	Vor Therapie n=5	1 Woche n=5	2 Wochen n=4	3 Wochen n=4
SGOT (U/l)	9 ± 3	12 ± 4	13 ± 4	12 ± 4
SGPT (U/l)	14 ± 6	18 ± 1o	17 ± 2	2o ± 13
Bilirubin (mg/dl)	o,9 ± o,4	o,8 ± o,4	o,7 ± o,3	o,7 ± o,2
Alk. Phosphatase (U/l)	1o9 ± 37	1o8 ± 39	134 ± 39	99 ± 43
Trijodthyronin,T3 (ng/dl)	161 ± 7	8o ± 2o	89 ± 22	11o ± 61
Thyroxin,T4 (µg/dl)	1o,1 ± 1,o	9,6 ± 1,6	7,4 ± 2,3	9,o ± 1,4

7. ABBILDUNGEN

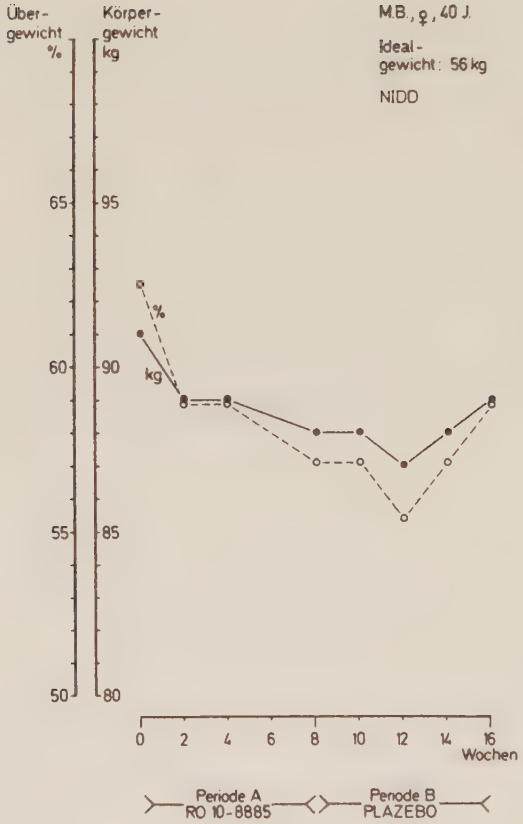

Abbildung 1:
Gewichtsentwicklung unter RO 10-8885.

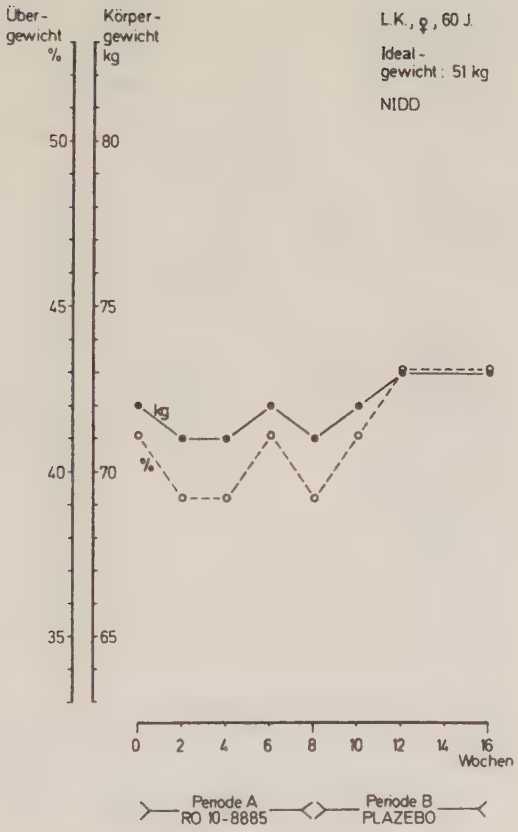

Abbildung 2:
Gewichtsentwicklung unter RO 10-8885.

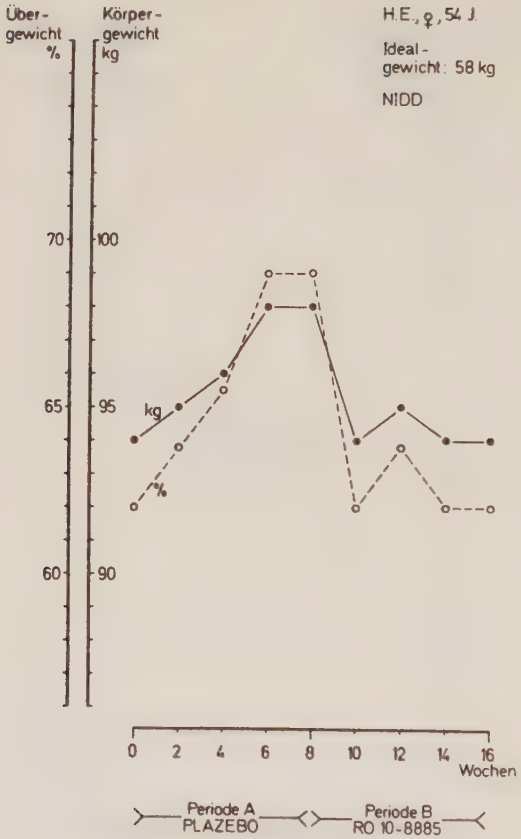

Abbildung 3:
Gewichtsentwicklung unter RO 10-8885.

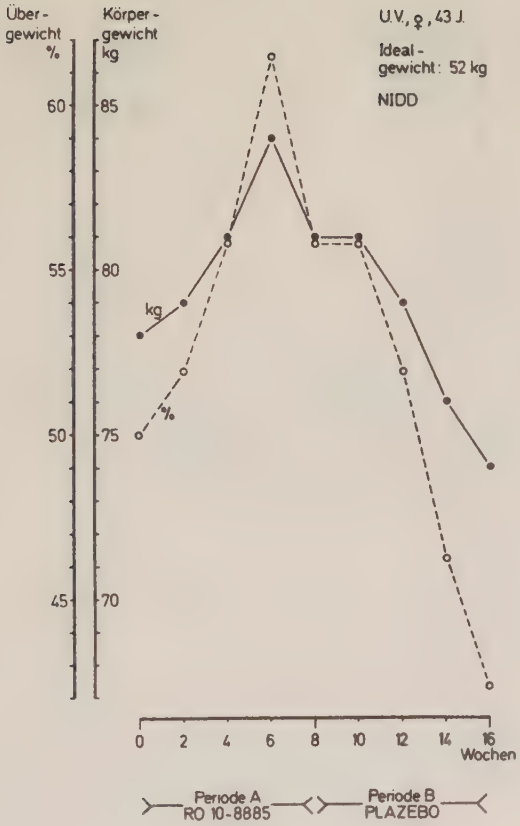

Abbildung 4:
Gewichtsentwicklung unter RO 10-8885.

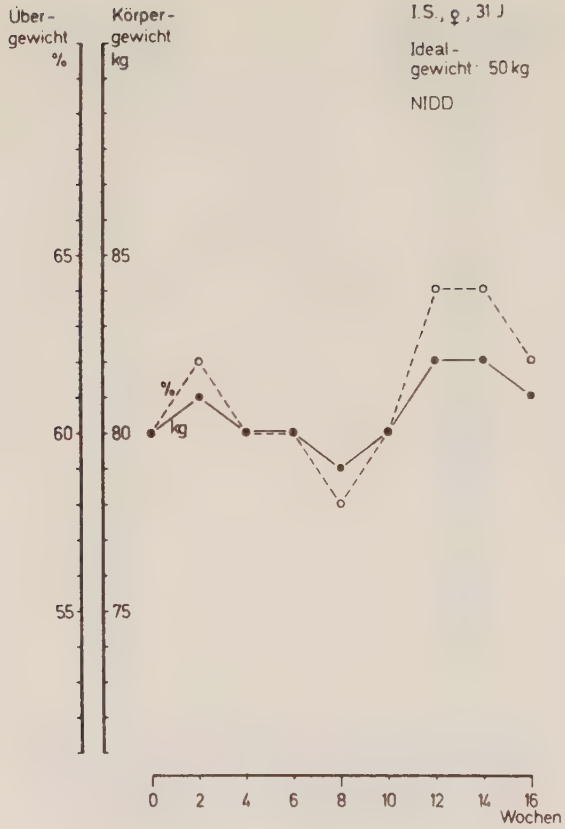

Abbildung 5:
Gewichtsentwicklung unter RO 10-8885.

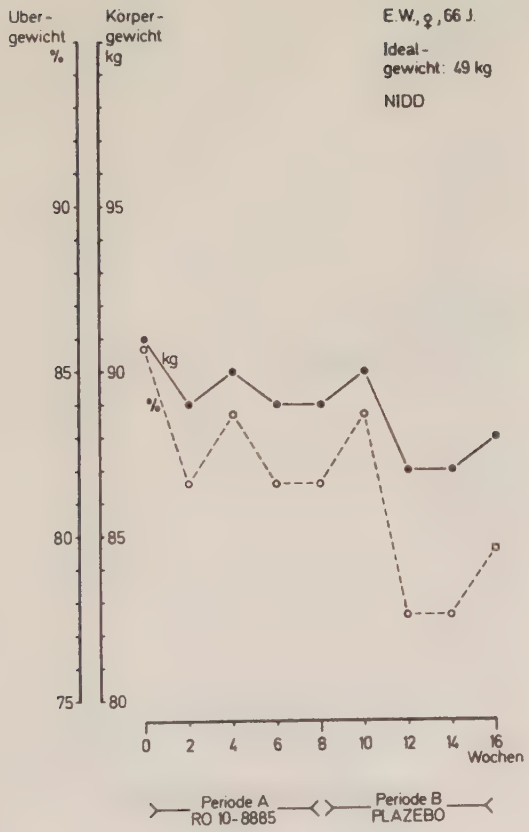

Abbildung 6:
Gewichtsentwicklung unter RO 10-8885.

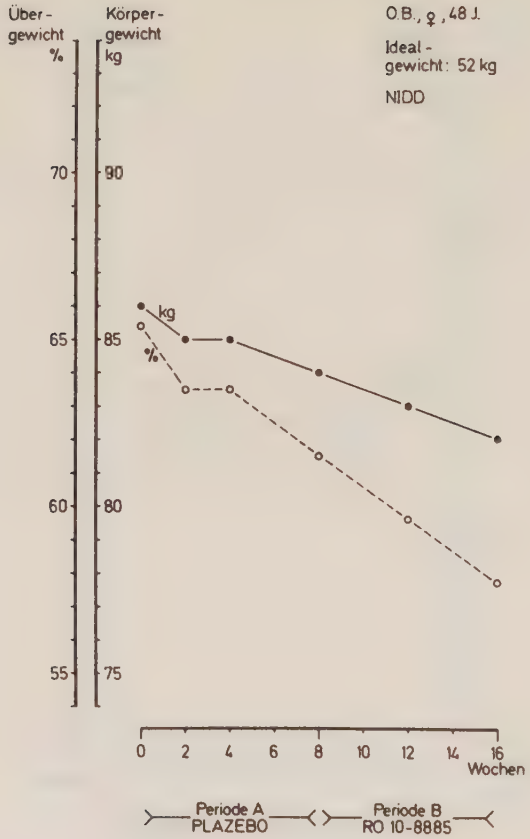

Abbildung 7:
Gewichtsentwicklung unter RO 10-8885.

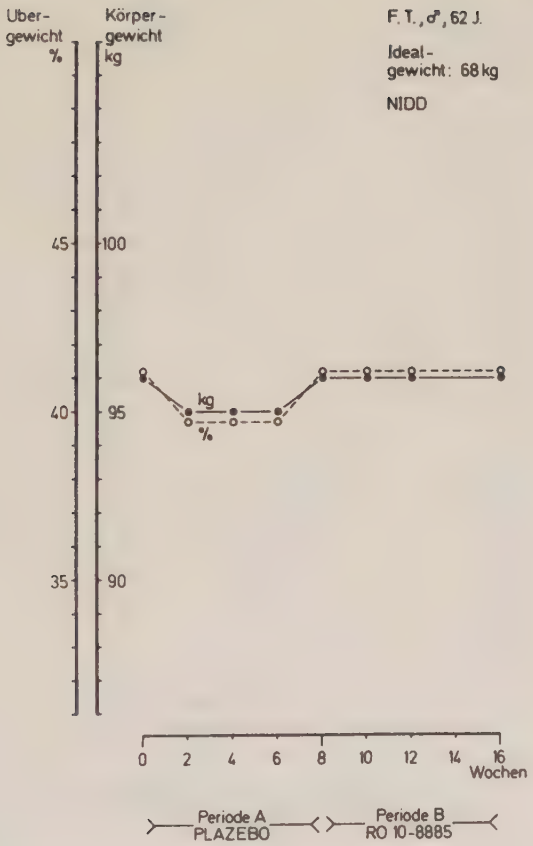

Abbildung 8:
Gewichtsentwicklung unter RO 10-8885.

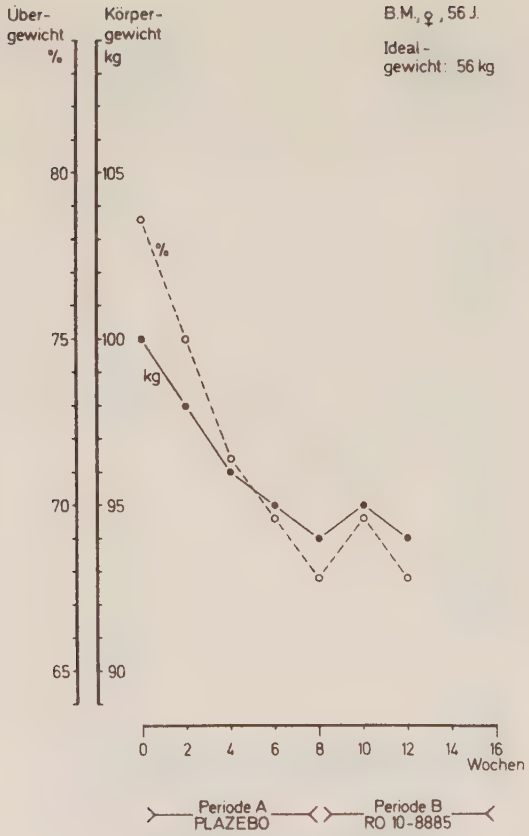

Abbildung 9:
Gewichtsentwicklung unter RO 10-8885.

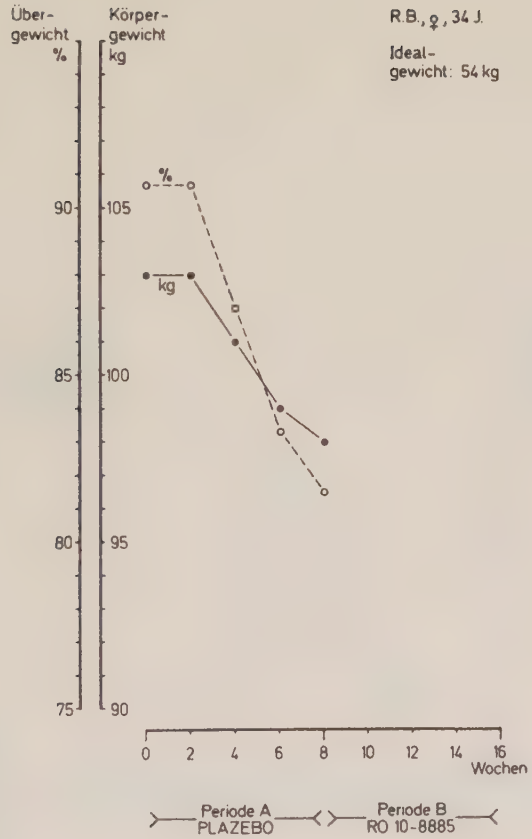

Abbildung 1o:
Gewichtsentwicklung unter RO 10-8885.

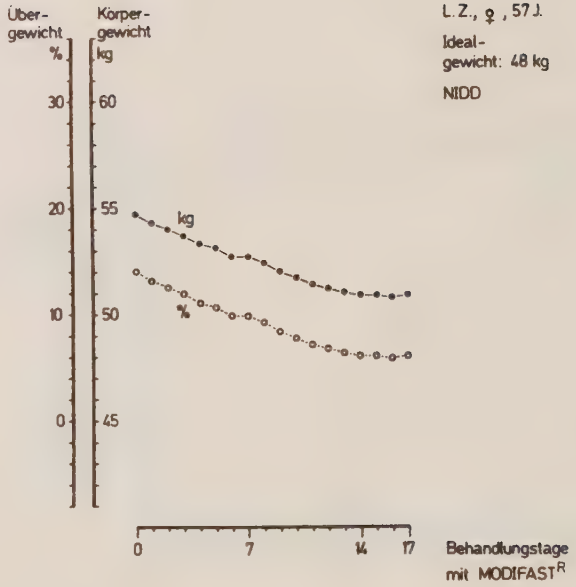

Abbildung 11:
Gewichtsentwicklung unter MODIFAST®.

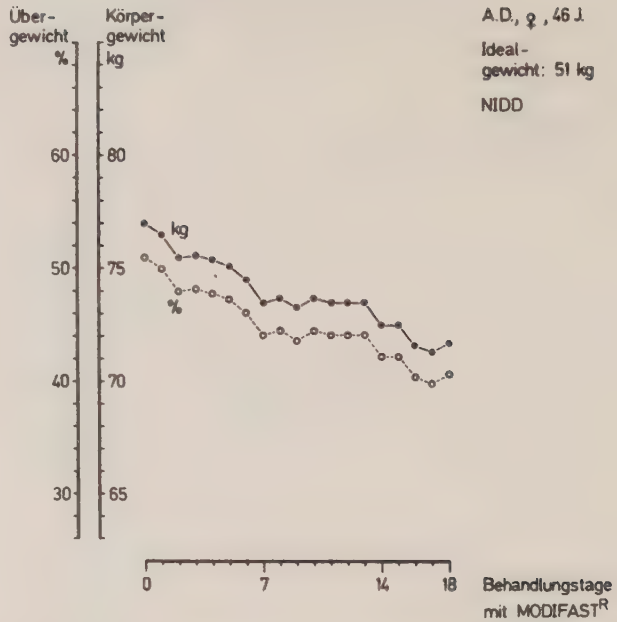

Abbildung 12:
Gewichtsentwicklung unter MODIFAST®.

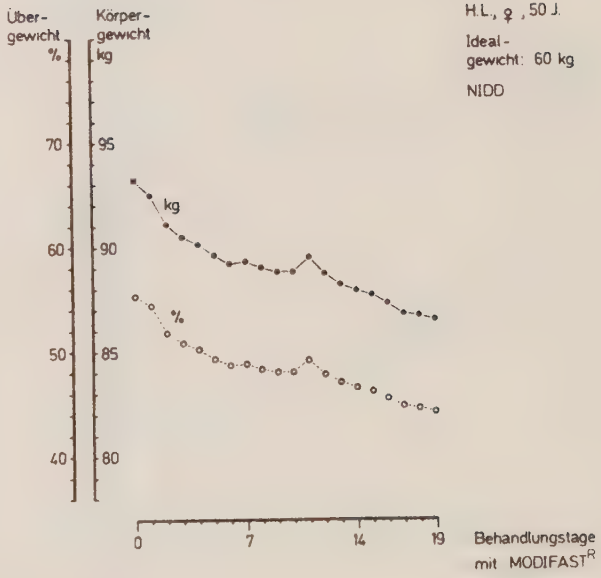

Abbildung 13:
Gewichtsentwicklung unter MODIFAST®.

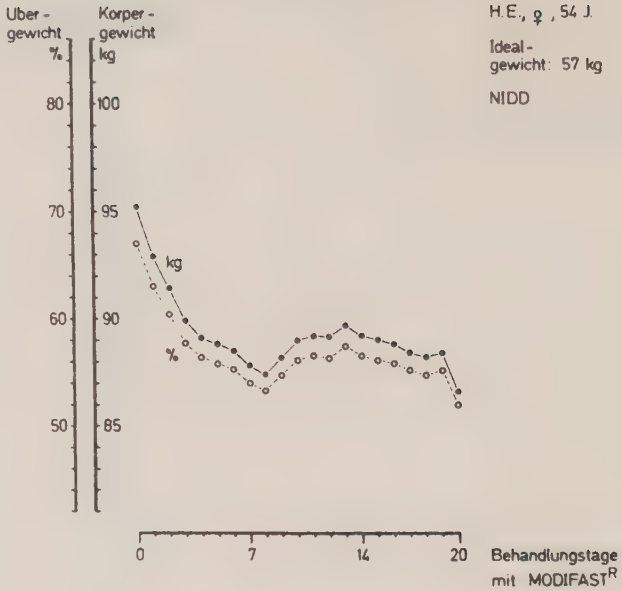

Abbildung 14:
Gewichtsentwicklung unter MODIFAST^{R}.

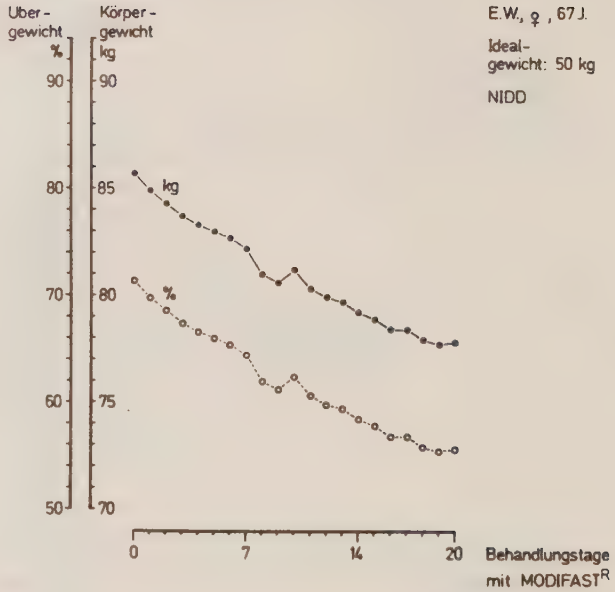

Abbildung 15:
Gewichtsentwicklung unter MODIFAST®.

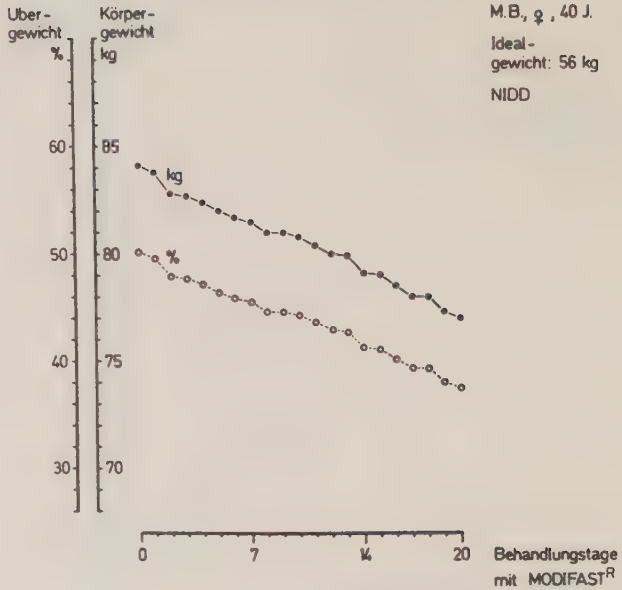

Abbildung 16:
Gewichtsentwicklung unter MODIFAST®.

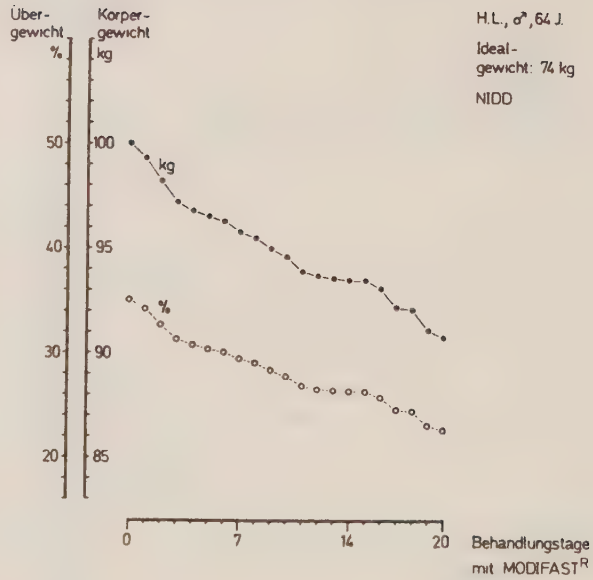

Abbildung 17:
Gewichtsentwicklung unter MODIFAST®.

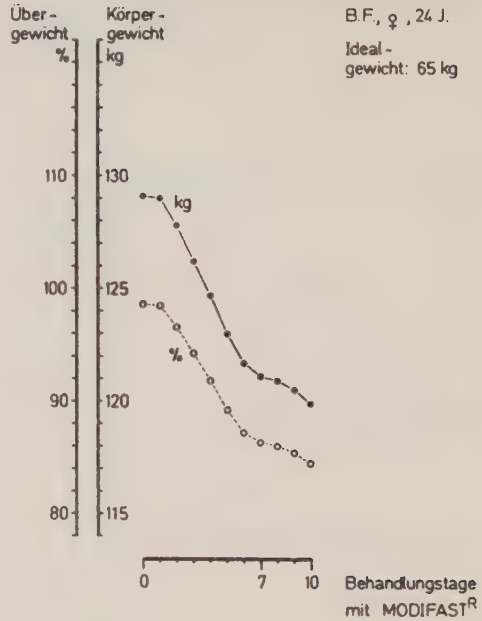

Abbildung 18:
Gewichtsentwicklung unter MODIFAST®.

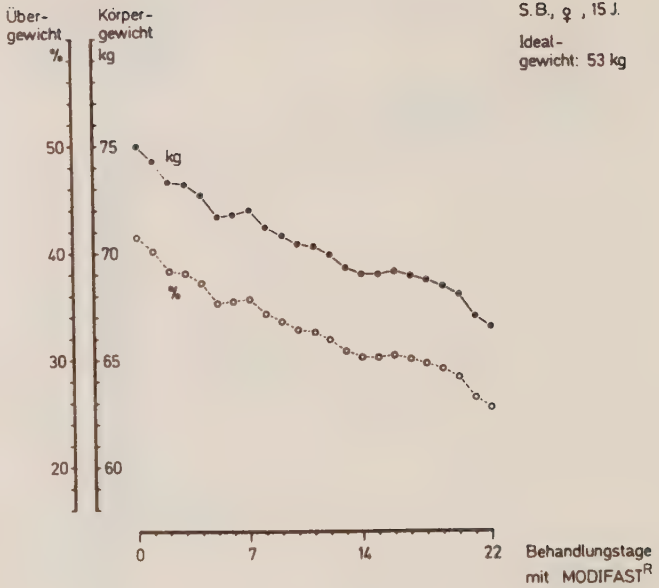

Abbildung 19:
Gewichtsentwicklung unter MODIFAST®.

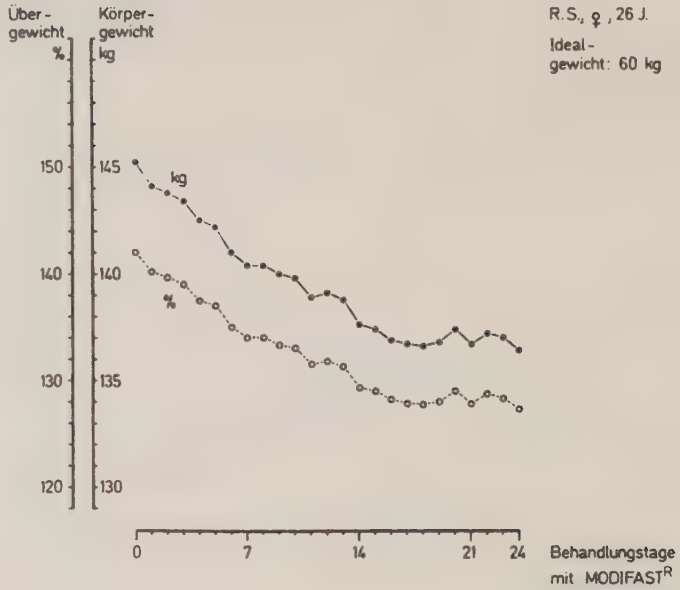

Abbildung 2o:
Gewichtsentwicklung unter MODIFAST®.

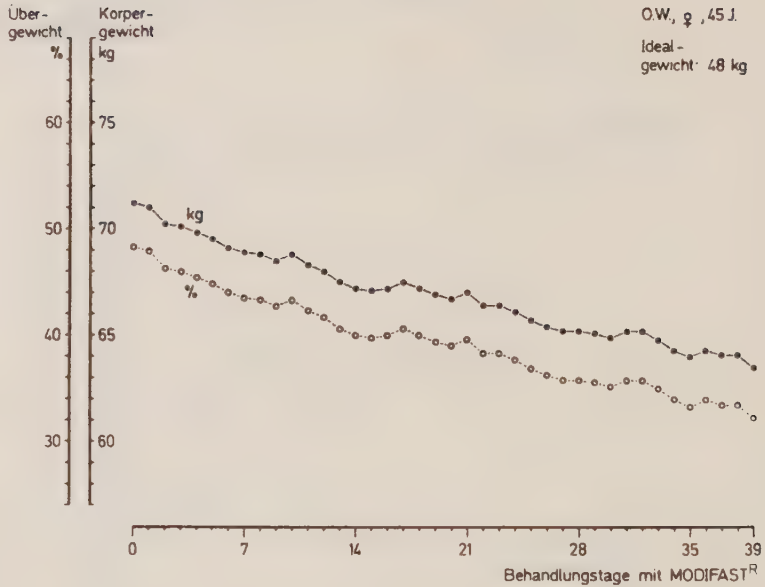

Abbildung 21:
Gewichtsentwicklung unter MODIFAST®.

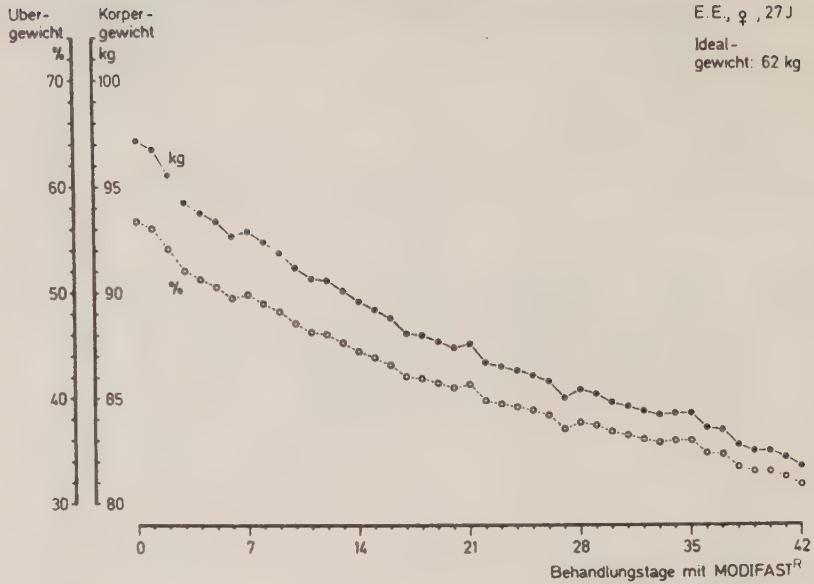

Abbildung 22:
Gewichtsentwicklung unter MODIFAST®.

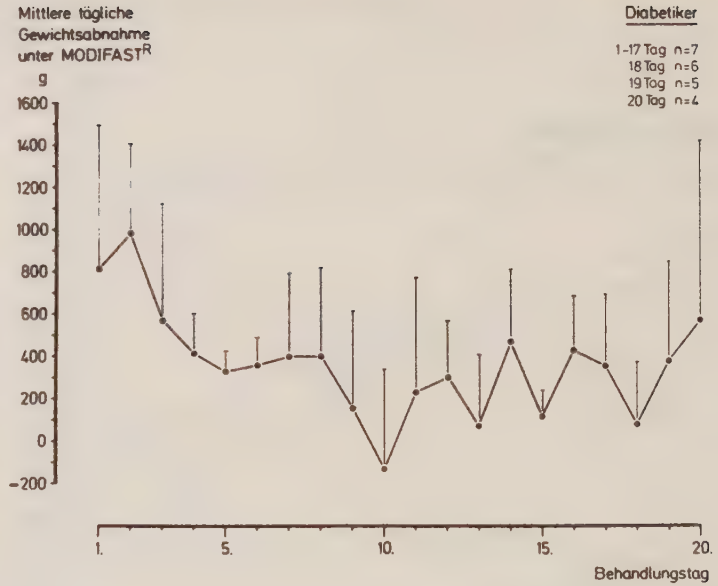

Abbildung 23:

Entwicklung der mittleren täglichen Gewichtsabnahme unter der Behandlung mit MODIFAST^{R} (Mittelwert und Standardabweichung).

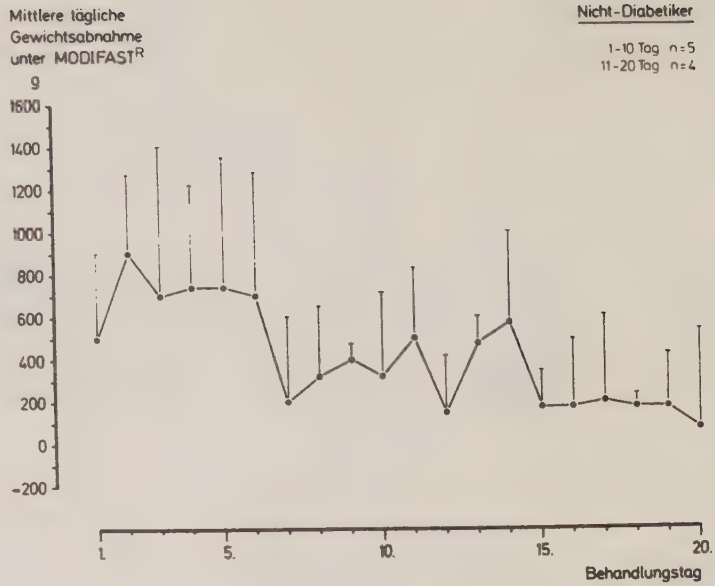

Abbildung 24:

Entwicklung der mittleren täglichen Gewichtsabnahme unter der Behandlung mit MODIFAST^{R} (Mittelwert und Standardabweichung).

8. LITERATUR

BERCHTOLD, P., BERGER, M., GREISER, E., DOHSE, M., IRMSCHER, K., GRIES, F.A., ZIMMERMANN, H.: Cardiovascular risk factors in gross obesity. Int.J.Obes. 1, 219-229 (1977)

BERCHTOLD, P., BERGER, M., GRIES, F.A., ZIMMERMANN, H.: Adipositas: Stand der Forschung und Therapie. Schweiz.Med.Wochenschr. 11o, 47o-478 (198o)

BERGER, M., GRANZ, M., BERCHTOLD, P., KRÜSKEMPER, G.M., ZIMMERMANN, H.: Verlaufsuntersuchungen zum Langzeiteffekt der Nulldiät. Dtsch.Med.Wochenschr. 1o1, 6o1-6o5 (1976)

BERGER, M., MULLER, W.A., RENOLD, A.E.: Relationship of obesity to diabetes: Some facts, many questions. In: KATZEN, H.M., MAHLER, R.J. (Hrsg.): Advances in Modern Nutrition; Vol.2: Diabetes, Obesity and Vascular Disease. S. 211-228 Hemisphere Publ. Corp., Washington 1978

BLOOM, W.L.: Fasting as an Introduction to the Treatment of Obesity. Metabolism 8, 214-22o (1959)

BÖCK, D., KÖHLE, K., WEIMANN, G., THOMAS, W., MENTE, F., SCHMIDT, T., JAEGER, M.: Prospektive Untersuchung des Zusammenhanges zwischen psychologischen und sozialen Merkmalen mit dem Langzeiterfolg stationärer Fastenkuren. Verh.Dtsch.Ges.Inn.Med. 84, 1565-1567 (1978)

BRÄUTIGAM, W., CHRISTIAN, P.: Psychosomatische Medizin. 3. Aufl., S. 258-267 Thieme, Stuttgart 1981

BRAY, G.A.: Treatment of Obesity with Drugs and Invasive Procedures. In: BRAY, G.A. (Hrsg.): Obesity in America. S. 179-2o5 U.S. Department of Health, Education, and Welfare; NIH Publn. Nr. 79-359 Washington DC 1979

BRAY, G.A., GREENWAY, F.L.: Pharmacological Approaches to Treating the Obese Patient. Clin.Endocrinol.Metab. 5, 455-479 (1976)

BROWN, J.M., YETTER, J.F., SPICER, M.J., JONES, J.D.: Cardiac complications of protein-sparing modified fasting. JAMA 24o, 12o-122 (1978)

BRUCH, H.: Psychological Aspects of Overeating and Obesity. Psychosomatics 5, 269-274 (1964)

BRUMBY, K.H.: Neue Aspekte bei der Behandlung übergewichtiger Diabetiker. Ther.Ggw. 118, 558-566 (1979)

BRUNS, W., MÖHR, M., VETTER, K., MICHAELIS, D.: Zur Bestimmung des Energiebedarfs Erwachsener für die Normal- und Reduktionskost. Das deutsche Gesundheitswesen 32, 1698-17o2 (1977)

CAHILL, G.F.: Starvation in man. N.Engl.J.Med. 282, 668-675 (197o)

COPER, H.: Psychomotorische Stimulantien. In: FORTH, W., HENSCHLER, D., RUMMEL, W. (Hrsg.): Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 3. Aufl., S. 458-46o Bibliographisches Institut, Mannheim 198o

COURT, J.M.: The Management of Obesity. Drugs 4, 411-418 (1972)

CUBBERLEY, P.T., POLSTER, S.A., SCHULMAN, C.L.: Lactic acidosis and death after the treatment of obesity by fasting. N.Engl.J.Med. 272, 628-63o (1965)

DAHMS, W.T., MOLITCH, M.E., BRAY, G.A., GREENWAY, F.L., ATKINSON, R.L., HAMILTON, K.:
Treatment of Obesity: cost-benefit assessment of behavioral therapy, placebo, and two anorectic drugs. Am.J.Clin.Nutr. 31, 774-778 (1978)

DAVIS, B.A., RONCARI, D.A.K.:
Behavioral treatment of obesity. Can.Med.Assoc.J. 119, 1423-1425 (1978)

DeFELICE, E.A., BRONSTEIN, S., COHEN, A.:
Double-blind comparison of placebo and 42-548, a new appetite suppressant, in obese volunteers. Current Therapeutic Research 11, 256-262 (1969)

DeFELICE, E.A., CHAYKIN, L.B., COHEN, A.:
Double-blind clinical evaluation of mazindol, dextroamphetamine, and placebo in treatment of exogenous obesity. Current Therapeutic Research 15, 358-366 (1973)

DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR ERNÄHRUNG (DGE):
Ernährungsbericht 1972. DGE, Frankfurt/M. 1973

DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR ERNÄHRUNG (DGE):
Ernährungsbericht 198o. DGE, Frankfurt/M. 198o

DIEM, K., LENTNER, C.: Wissenschaftliche Tabellen. 7. Aufl., S. 7o1 Documenta Geigy, Geigy Pharmazeutika, Wehr (Baden) 1968

DITSCHUNEIT, H.: Was ist gesichert in der Therapie der Fettsucht ? Internist 17, 622-63o (1976a)

DITSCHUNEIT, H.: Behandlung der Übergewichtigkeit mit totalem Fasten. Verh.Dtsch.Ges.Inn.Med. 82/2, 1356-1364 (1976b)

DITSCHUNEIT, H., FAULHABER, J.-D., BEIL, I., PFEIFFER, E.F.: Veränderungen des Stoffwechsels bei Null-Diät. Internist 11, 176-183 (197o)

DITSCHUNEIT, H., DITSCHUNEIT, Herwig, WECHSLER, J.: Probleme der ambulanten Nulldiätbehandlung. Deutsches Ärzteblatt 76, 871-88o (1979)

FATEH-MOGHADAM, A., SCHWANDT, P., SANDEL, P., KLING, S., VOGT, W.: Verhalten der Serumproteine unter Nulldiät. Verh.Dtsch.Ges.Inn.Med. 82/1, 889-891 (1976)

FEINSTEIN, A.R.: The treatment of obesity: an analysis of methods, results, and factors which influence success. J.Chronic.Dis. 11, 349-393 (196o)

FÖRSTER, H.: Möglichkeiten zur Verminderung des Körpergewichts mittels diätetischer Maßnahmen.
Fortschr.Med. 97, 1339-1344 (1979)

FREYBERGER, H.: Die Beurteilung und Therapie des Adipösen aus psychosomatischer Sicht.
In: KAHLKE, W., REGLER, B., WILKE, H. (Hrsg.):
Aktuelle Fragen zur Behandlung der Adipositas.
S. 29-35
Thieme, Stuttgart 1978

GARATTINI, S.: Importance of serotonin for explaining the action of some anorectic agents.
In: BRAY, G.A. (Hrsg.):
Recent advances in obesity research II; Proceedings of the 2nd International Congress on Obesity.
S. 433-441
Newman, London 1978

GARNETT, E.S., BARNARD, D.L., FORD, J., GOODBODY, R.A., WOODEHOUSE, M.A.: Gross fragmentation of cardiac myofibrils after therapeutic starvation for obesity.
Lancet 1969/1, 914-916

GORDON, T., KANNEL, W.B.: Obesity and Cardiovascular Disease: the Framingham Study.
Clin.Endocrinol.Metab. 5, 367-375 (1976)

GRIES, F.A., BERCHTOLD, P., BERGER, M.: Adipositas - Pathophysiologie, Klinik und Therapie. Springer, Berlin 1976

GRIES, F.A., BERCHTOLD, P., BERGER, M.: Pathophysiologische Aspekte der Adipositas und der Gewichtsreduktion. In: KAHLKE, W., REGLER, B., WILKE, H. (Hrsg.): Aktuelle Fragen zur Behandlung der Adipositas. S. 16-28 Thieme, Stuttgart 1978

GROBECKER, H., HELLENBRECHT, D., PALM, D., QUIRING, K.: Indirekt wirkende Sympathomimetika. In: FORTH, W., HENSCHLER, D., RUMMEL, W. (Hrsg.): Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 3. Aufl., S. 111-112 Bibliographisches Institut, Mannheim 1980

GROMUS, B., GRUBE, G., HEDDRICH, M., KAHLKE, W., KOCH, U., RÜTHER, G., WILKE, H.: Erfahrungen mit einer interdisziplinären Behandlung der Adipositas - Modell einer Gruppen-Therapie. Verh.Dtsch.Ges.Inn.Med. 84, 1567-1569 (1978)

GURTNER, H.P.: Pulmonale Hypertonie nach Appetitzüglern. Med.Welt 23, 1036-1041 (1972)

HARRISON, L.C., KING-ROACH, A.P., SANDY, K.C.: Effects of mazindol on carbohydrate and insulin metabolism in obesity. Metabolism 24, 1353-1365 (1975)

HARTMANN, G.: Körperliche Aktivität und Übergewicht. Bibl.Nutr.Dieta 26, 1o3-11o (1978)

HEIKKILA, R.E., CABBAT, F.S., MYTILINEOU, C.: Studies on the capacity of mazindol and dita to act as uptake inhibitors or releasing agents for 3H-biogenic amines in rat brain tissue slices. Eur.J.Pharmacol. 45, 329-333 (1977)

HEYDEN, S.: Adipositas. In: HORNBORSTEL, H., KAUFMANN, W., SIEGENTHALER, W. (Hrsg.): Innere Medizin in Praxis und Klinik. 2. Aufl., Bd. IV, S. 16.3-16.12 Thieme, Stuttgart 1978

HOLTMEIER, H.-J.: Diät bei Übergewicht und gesunde Ernährung. 6. Aufl. Thieme, Stuttgart 1975

HOWARD, D.M.: The aetiology of obesity. Med.J.Aust. Special Suppl. 1976/1, 3-4

HUSEMANN, B.: Die chirurgische Therapie der Fettsucht. In: KAHLKE, W., REGLER, B., WILKE, H. (Hrsg.): Aktuelle Fragen zur Behandlung der Adipositas. S. 41-59 Thieme, Stuttgart 1978

HUSEMANN, B.: Die chirurgische Therapie der extremen Fettsucht. Med.Welt 31, 434-437 (1980)

HUSEMANN, B., WÖRNER, W.: Der Magenbypass zur chirurgischen Behandlung der extremen Adipositas. Chirurg 50, 647-652 (1979)

HUSMANN, F.: Mazindol (Teronac) zur Behandlung der vorwiegend alimentär bedingten Adipositas. Med.Welt 27, 1904-1908 (1976)

KEYS, A., ARAVANIS, C., BLACKBURN, H., VAN BUCHEM, F.S.P., BUZINA, R., DJORDJEVIC, B.S., FIDANZA, F., KARVONEN, M.J., MENOTTI, A., PUDDU, V., TAYLOR, H.L.: Coronary Heart Disease: Overweight and Obesity as Risk Factors. Ann.Intern.Med. 77, 15-27 (1972)

KNUSSMANN, R., TOELLER, M., HOLLER, H.D.: Zur Beurteilung des Körpergewichts. Med.Welt 23, 529-535 (1972)

KRÜSKEMPER, G.M., KLOSE, B., JÖRGENS, V., ZIMMERMANN, H.: Verhaltenstherapie und Übergewicht. Med.Klin. 72, 1525-1528 (1977)

LANTIGUA, R.A., AMATRUDA, J.M., BIDDLE, T.L., FORBES, G.B., LOCKWOOD, D.H.: Cardiac arrhythmias associated with a liquid protein diet for the treatment of obesity. N.Engl.J.Med. 3o3, 735-738 (198o)

LAUBE, H., PFEIFFER, E.F.: Sinn und Unsinn von Reduktionsdiäten. Dtsch.Med.Wochenschr. 1o3, 2o17-2o2o (1978)

LESSES, M.F., MYERSON, A.: Benzedrine Sulfate as an Aid in the Treatment of Obesity. N.Engl.J.Med. 218, 119-124 (1938)

LIEBERMEISTER, H.: Zur Frage der medikamentösen Behandlung der Adipositas. Verh.Dtsch.Ges.Inn.Med. 82/2, 1393-1398 (1976)

LISCH, H.-J., LEINER, G., SCHWARZLMÜLLER, B.: Letale Panmyelophthise nach 8-jährigem Abusus von Appetitzüglern. Schweiz.Med.Wochenschr. 1o7, 347-349 (1977)

LLOYD, J.K., WOLFF, O.H., WHELEN, W.S.: Childhood obesity - a long-term study of height and weight. Br.Med.J. 1961/2, 145-148

MARLISS, E.B.: Protein diets for obesity: metabolic and clinical aspects. Can.Med.Assoc.J. 119, 1413-1421 (1978)

MENDEN, E., ELMADFA, I., AIGN, W., LÄMMLE, S.: Durchführung einer Reduktionsdiät mit hohem Brot-Anteil. Fortschr.Med. 94, 972-976 (1976)

MERTZ, D.P., WOBBE, H.-D.: Häufigkeitszunahme von Übergewicht und Fettsucht unter jüngeren Bevölkerungsgruppen. Med.Welt 28, 869-873 (1977)

METROPOLITAN LIFE INSURANCE COMPANY (MLIC): New Weight Standards for Men and Women. MLIC, Statistical Bulletin 4o, 1-4 (Nov.-Dec.,1959)

MUNRO, J.F.: Clinical aspects of the treatment of obesity by drugs: a review. Int.J.Obes. 3, 171-18o (1979)

OPITZ, K.: Tachyphylaxie, Gewöhnung und Sucht bei Amphetaminen und Ephedrinen. Deutsche Apotheker-Zeitung 111, 1127-1131 (1971)

PFLANZ, M.: Medizinisch-soziologische Aspekte der Fettsucht. Psyche 16, 579-591 (1963)

PINDER, R.M., BROGDEN, R.N., SAWYER, P.R., SPEIGHT, T.M., AVERY, G.S.: Fenfluramine: A Review of its Pharmacological Properties and Therapeutic Efficacy in Obesity. Drugs 1o, 241-323 (1975)

PUDEL, V.: Das Appetitverhalten des Adipösen. Bedingungen und Konsequenzen für die Therapie. Verh.Dtsch.Ges.Inn.Med. 82/2, 1388-1393 (1976)

QUAADE, F.: Jejunoileal Bypass for Morbid Obesity - A Bibliographic Study and a Randomized Clinical Trial. Surg.Clin.North Am. 59, 1o55-1o69 (1979)

RABAST, U., KÜSTNER, H., ZANG, E., EHL, M., KASPER, H.: Ambulante Fettsuchttherapie mit kohlenhydratreduzierter, relativ fettreicher Diät. Med.Klin. 73, 55-59 (1978)

RAKOW, A.D., SCHMIDT, J.W., DITSCHUNEIT, H.: Erfahrungen mit der ambulanten Nulldiät bei 111 Patienten. Verh.Dtsch.Ges.Inn.Med. 81, 14o5-14o8 (1975)

RIEGLER, E.: Gewichtsreduktion durch eiweißreiche, kohlenhydratarme Ernährung. Med.Klin. 71, 1o51-1o56 (1976)

RODGERS, S., GOSS, A., GOLDNEY, R., THOMAS, D., BURNET, R., PHILLIPS, P., KIMBER, C., HARDING, P., WISE, P.: Jaw wiring in treatment of obesity. Lancet 1977/1, 1221-1223

SANDHOFER, F., DIENSTL, F., BOLZANO, K., SCHWINGSHACKL, H.: Severe Cardiovascular Complication Associated with Prolonged Starvation. Br.Med.J. 1973/1, 462-463

SCHLIERF, G.: Internistische Möglichkeiten der Adipositasbehandlung. In: KAHLKE, W., REGLER, B., WILKE, H. (Hrsg.): Aktuelle Fragen zur Behandlung der Adipositas. S. 36-4o Thieme, Stuttgart 1978a

SCHLIERF, G.: Diskussionsbemerkungen. In: KAHLKE, W., REGLER, B., WILKE, H. (Hrsg.): Aktuelle Fragen zur Behandlung der Adipositas. S. 8o-81 Thieme, Stuttgart 1978b

SCRIBA, P.C., HOFMANN, G.G.: Schilddrüsenhormone bei Adipositas. Weitere Ansätze zur Hormontherapie ? Verh.Dtsch.Ges.Inn.Med. 82/2, 1398-1403 (1976)

SIMONS, L.A.: Obesity and Hyperlipidaemia. Med.J.Aust. Special Suppl. 1976/1, 7-9

SPENCER, J.O.B.: Death during therapeutic starvation for obesity. Lancet 1968/1, 1288-1290

SPIELBERG, C., WULLER, M., PINNO, D., SCHLECHT, G., BUCHWALSKY, R.: Kurz- und Langzeitergebnisse mit einer Kombination von Null-Diät und Bewegungstherapie bei hochgradiger Adipositas. Verh.Dtsch.Ges.Inn.Med. 82/2, 1427-1430 (1976)

STRANG, J.M., McCLUGAGE, H.B., EVANS, F.A.: Further studies in the dietary correction of obesity. Am.J.Med.Sci. 179, 687-694 (1930)

STROHMEYER, G.: Überernährung und Fettsucht. In: SIEGENTHALER, W. (Hrsg.): Klinische Pathophysiologie. 4. Aufl., S. 259-265 Thieme, Stuttgart 1979

STUNKARD, A.J.: The Success of TOPS, a Self-Help Group. Postgrad.Med. 51/5, 143-147 (1972)

STUNKARD, A., McLAREN-HUME, M.: The Results of Treatment for Obesity. Arch.Intern.Med. 1o3, 79-85 (1959)

SULLIVAN, A.C., COMAI, K.: Pharmacological treatment of obesity. Int.J.Obes. 2, 167-189 (1978)

SULLIVAN, A.C., TRISCARI, J.: Novel pharmacological approaches to the treatment of obesity. In: BRAY, G.A. (Hrsg.): Recent advances in obesity research II; Proceedings of the 2nd International Congress on Obesity. S. 442-452 Newman, London 1978

TOELLER, M., GRIES, F.A., SCHLEPPINGHOFF, B., BERGER, M., DANNEHL, K.: Massive Adipositas mit gestörter Glucosetoleranz - Eine Verlaufsstudie über 1o Jahre. Dtsch.Med.Wochenschr. 1o4, 1513-1517 (1979)

ULMER, H.-V.: Ernährung. In: SCHMIDT, R.F., THEWS, G. (Hrsg.): Einführung in die Physiologie des Menschen. 2o. Aufl., S. 628-641 Springer, Berlin 198o

VAN ITALLIE, T.B.: Conservative Approaches to Treatment. In: BRAY, G.A. (Hrsg.): Obesity in America. S. 164-178 U.S. Department of Health, Education, and Welfare; NIH Publn. Nr. 79-359 Washington DC 1979

VERTES, V., GENUTH, S.M., HAZELTON, I.M.: Supplemented Fasting as a Large-Scale Outpatient Program. JAMA 238, 2151-2153 (1977)

WALLACE, A.G.: AN 448 Sandoz (Mazindol) in the Treatment of Obesity. Med.J.Aust. 1976/1, 343-345

WECHSLER, J., JAEGER, H., NEEF, P., TEICHERT, C., DITSCHUNEIT, H.: Langzeitergebnisse bei totalem Fasten im Vergleich zwischen ambulanten und stationären Patienten. Verh.Dtsch.Ges.Inn.Med. 82/2, 1422-1425 (1976)

WENGER, R.: Kalorienarme Nahrungsmittel und ihre Bedeutung in der Vorbeugung und Behandlung von Übergewicht. Bibl.Nutr.Dieta 26, 60-69 (1978)

WILLMS, B., EDERLEH, C., GEISLER, M.: Langzeiterfolg von Fastenkuren. Verh.Dtsch.Ges.Inn.Med. 82/2, 1425-1427 (1976)

WING, R.R.,
JEFFERY, R.W.:
Outpatient treatments of obesity: a comparison of methodology and clinical results.
Int.J.Obes. 3, 261-279 (1979)

ZIEGLER, H.:
Kritische Anmerkungen zur Bypass-Operation und ihre Praktikabilität im klinischen Alltag.
In: KAHLKE, W., REGLER, B., WILKE, H. (Hrsg.):
Aktuelle Fragen zur Behandlung der Adipositas.
S. 6o-64
Thieme, Stuttgart 1978

ZÖLLER, H.,
GROSS, W.,
SCHMID, S.,
ALBERT, W.,
POHL, W.:
Kohlenhydratarme Proteindiät und metabolische Veränderungen.
Med.Welt 3o, 378-384 (1979)

ZÜRCHER, H.U.,
MEIER, H.R.,
HUBER, M.,
LÄMMLI, J.,
WICK, A.,
BINSWANGER, U.:
Akutes Nierenversagen als Komplikation von Fastenkuren.
Schweiz.Med.Wochenschr. 1o7, 1o25-1o28 (1977)

9. VERZEICHNIS DER TABELLEN UND ABBILDUNGEN

TABELLEN ZUR KLINISCHEN ERPROBUNG VON RO 10-8885

Tabelle	Seite	
1	7o	Ablauf der klinischen Erprobung Art der Studie, Dauer der Studie, Patienten-Betreuung, Dosierung, Patienten bei Studienbeginn, Patienten bei Studienende
2	71	Ergebnisse: Gewichtsentwicklung Körpergewicht, Übergewicht n. MLIC, mittlere Gewichtsabnahme
3	72	Ergebnisse: Kreislaufparameter Blutdruck, Puls
		Ergebnisse: Laborwerte
4	73	Blutzucker (nüchtern, postprandial), Cholesterin, Triglyzeride, Harnsäure, Kreatinin
5	74	SGOT, SGPT, γ-GT, Bilirubin, alk. Phosphatase
6	75	Hämoglobin, Erythrozyten, Leukozyten, Thrombozyten

TABELLEN ZUR KLINISCHEN ERPROBUNG VON MODIFAST^{R}

Tabelle	Seite	
7	76	Zusammensetzung von MODIFAST^{R}
8	77	Aufbau der klinischen Erprobung Art der Studie, Patienten-Betreuung, Dosierung, Patienten (Diabetiker / Nicht-Diabetiker), Dauer der MODIFAST^{R}-Therapie
9/1o	78/79	Ergebnisse: Gewichtsentwicklung (Diabetiker / Nicht-Diabetiker) Körpergewicht, Übergewicht n. BROCA, Übergewicht n. MLIC, Gewichtsabnahme, mittlere tägliche Gewichtsabnahme
11/12	8o/81	Ergebnisse: Blutdruck (Diabetiker / Nicht-Diabetiker)
		Ergebnisse: Laborwerte (Diabetiker / Nicht-Diabetiker)
13/14	82/83	Blutzucker (Tagesprofil)
15/16	84/85	Säure-Basen-Haushalt: pH-Wert, Standardbikarbonat, Basenüberschuß
17/18	86/87	Ketonkörper im Urin, Harnsäure, K^{+}, Na^{+}, Ca^{++}, Cholesterin, Triglyzeride
19/2o	88/89	Gesamt-Eiweiß, Albumin, Transferrin, Eisen, Kreatinin, Harnstoff
21/22	9o/91	SGOT, SGPT, Bilirubin, alk. Phosphatase, Trijodthyronin (T_3), Thyroxin (T_4)

ABBILDUNGEN ZUR KLINISCHEN ERPROBUNG
VON RO 10-8885

Abbildung	Seite	
		Individuelle Gewichtsentwicklung unter RO 10-8885 Körpergewicht in kg, Übergewicht n. MLIC in %
1 - 8	94 - 101	Patienten, die an der kompletten Studie teilgenommen haben (n=8)
9 , 10	102 , 103	Patienten, die lediglich Periode A abgeschlossen haben (n=2)

ABBILDUNGEN ZUR KLINISCHEN ERPROBUNG
VON MODIFAST^{R}

Abbildung	Seite	
		Individuelle Gewichtsentwicklung unter MODIFAST^{R} Körpergewicht in kg, Übergewicht n. MLIC in %
11 - 17	104 - 110	Patienten mit nicht-insulinbedürftigem Diabetes mellitus (NIDD, n=7)
18 - 22	111 - 115	Nicht-Diabetiker (n=5)
23 / 24	116 / 117	Entwicklung der mittleren täglichen Gewichtsabnahme (Diabetiker / Nicht-Diabetiker) unter MODIFAST^{R} während 20 Behandlungstagen, Mittelwert und Standardabweichung

Herrn Professor Dr. med. F. A. Gries danke ich für die freundliche Überlassung des Themas und für die großzügige Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit sowie für die Möglichkeit der Mitauswertung der im Rahmen der klinischen Routine durchgeführten Laboranalysen.

Mein Dank gilt auch den Stationsärzten der Klinischen Abteilung des Diabetes-Forschungsinstituts für ihre Hilfe bei der stationären Patienten-Betreuung.

Besonders herzlich möchte ich Frau Dr. med. M. Toeller danken für die ärztliche Überwachung und Führung der Patienten und für die intensive Beratung bei der Anfertigung der Arbeit.

Lebenslauf

Als Sohn des Prokuristen Werner Mehmel und seiner Ehefrau Dorothea, geb. Deilmann, wurde ich am 26. Mai 1954 in Düsseldorf geboren.

Von 1960 bis 1964 besuchte ich die evangelische Volksschule Brehmschule und anschließend das Rethel-Gymnasium in Düsseldorf, wo ich im Mai 1972 die Reifeprüfung ablegte.

Zum Wintersemester 1972/73 begann ich mit dem Studium der Chemie an der Universität Düsseldorf, das im Sommer 1973 durch die Einberufung zum Wehrdienst unterbrochen wurde.

Anschließend begann ich zum Wintersemester 1974/75 mit dem Studium der Medizin an der Universität Düsseldorf. Im August 1976 bestand ich das Physikum, im August 1977 den ersten Teil und im März 1980 den zweiten Teil des medizinischen Staatsexamens.

Während des Praktischen Jahres wurde ich an den Städtischen Krankenanstalten Krefeld auf den Abteilungen für Chirurgie, Anästhesie und Innere Medizin ausgebildet.

Am 7. April 1981 bestand ich den schriftlichen Teil und am 13. April 1981 den mündlichen Teil der ärztlichen Prüfung. Mit dem 22. Mai 1981 wurde mir die Approbation als Arzt erteilt.

Von 1977 bis zum Abschluß des Studiums war ich Stipendiat der Friedrich-Ebert-Stiftung.